

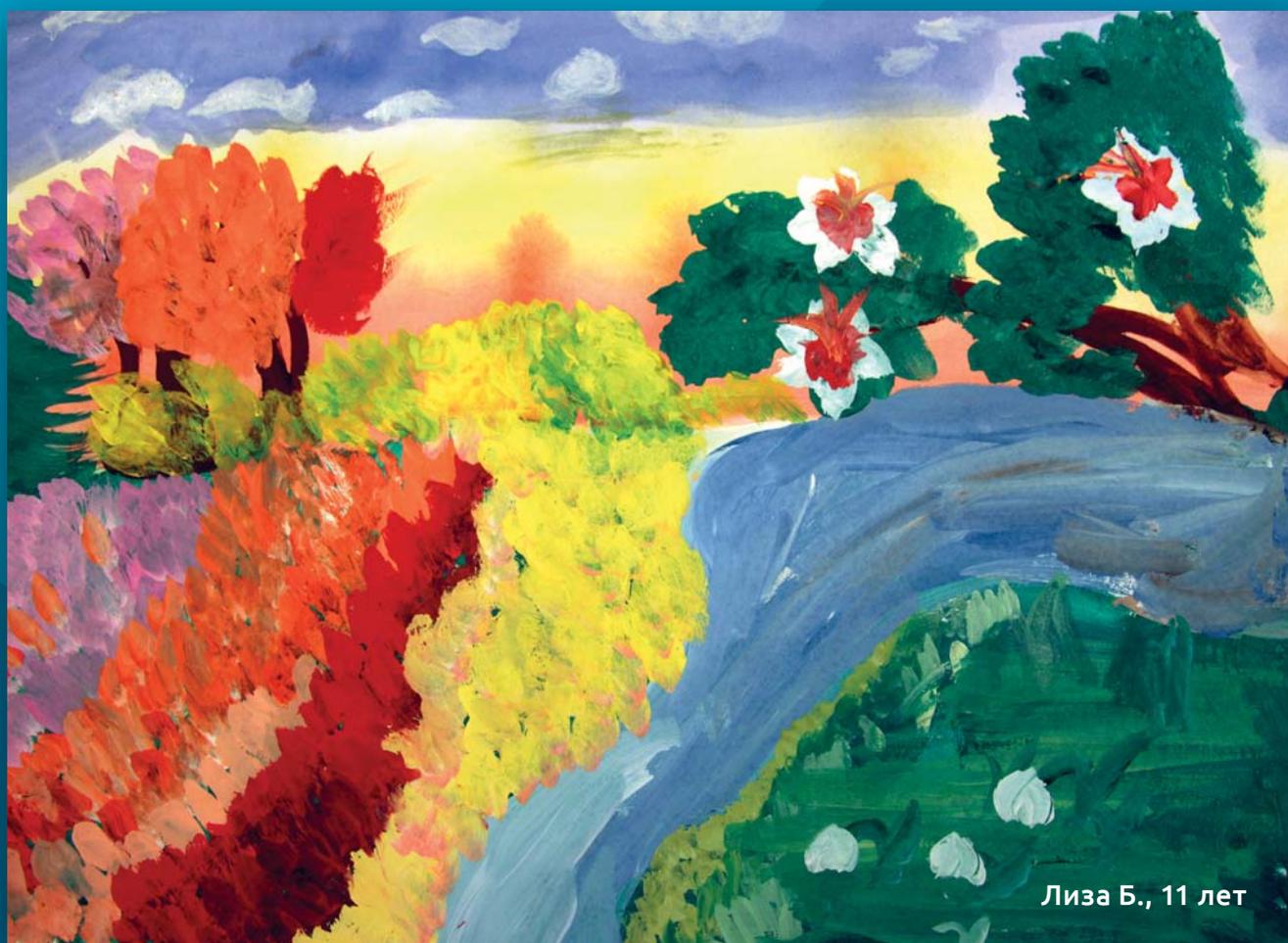


Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов
Academic Journal of the Russian Society of Pediatric Oncologists

Онкопедиатрия

ONCOPEDIATRIA

2017 / том 4 / №1





ОМК·Участие

Благотворительный фонд

Благотворительный фонд «ОМК-Участие» активно поддерживает проекты Российского общества детских онкологов и сотрудничает с НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В 2009-2017 годах фонд закупил медицинское оборудование и расходные материалы, оборудовал три игровые комнаты, поддержал проведение двух съездов детских онкологов России, издание журнала «Онкопедиатрия» и работу сайта «Детская онкология. РФ» (<http://www.pediatriconcology.ru>). Фонд «ОМК-Участие» ежегодно проводит в онкоцентре благотворительные акции «Дети — детям» и «С миру по ёлке». Объем благотворительной помощи, оказанной РОНЦ, составил 40 миллионов рублей.

Вы можете поддержать благотворительные программы фонда «ОМК-Участие», сделав пожертвование на сайте фонда: <http://www.omk-uchastie.ru/about/online-form-sber/>.

Актуальную информацию о работе БФ «ОМК-Участие» Вы можете найти на сайте фонда и страницах в социальных сетях: в Фейсбуке, Контакте и Твиттере, а также на сайте «Детская онкология. РФ».

Мы будем рады партнерам, готовым к сотрудничеству с Российским обществом детских онкологов.

**Спасибо всем, кто вместе с нами
спешит делать добро!**



Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977



Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г. Выходит раз в три месяца. Распространяется бесплатно.

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., д.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

Болигузова А.Н., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент
Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Валентей Л.В. (Москва), к.м.н.
Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., академик 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., академик РАН
Исмаил-Заде Р.С. (Минск, Беларусь), д.м.н.
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Казанцев А.П. (Москва), д.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.
Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.
Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Мошетова Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Пунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.
Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.
Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Суsulёва 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.Г. (Екатеринбург), к.м.н.
Хусейнов З.Х. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н.
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

1



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Попечительский совет

Председатель Попечительского совета — Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл
Буйнов Александр Николаевич, народный артист России
Виторган Эммануил 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
Миронов Евгений Витальевич, народный артист России
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России
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
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
ООО «ХОМОПРИНТ»: 117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34
Тел. (499) 553-04-12
Тираж 1300 экземпляров.

Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014. The journal is published quarterly. Distributed free of charge.

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

Boliguzova A.N, rek@nczd.ru
Senyukhina A.B., rek1@nczd.ru

Address of editorial office

Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478
E-mail: oncopediatria@yandex.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses.

Editorial council

Aleinkova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMARB (Minsk, Byelorussia)
Aliev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)
Baranov A.A., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Baibarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow)
Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)
Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Boichenko E.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)
Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Dolgoplov I.S., MD, PhD (Moscow)
Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Fechina L.G., MD, PhD (Yekaterinburg)
Glekov I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Glybochko P.V., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)
Gorelyshev S.K., MD, PhD, prof. (Moscow)
Graf N., prof. (Germany)
Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Minsk, Belarus Republic)
Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)
Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)
Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)
Khuseinov Z.Kh. MD, PhD (Dushanbe, Republic of Tajikistan)
Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)
Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia
Chairman of Board of Guardians — His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill
Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness the Heir, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia
Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)
Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World, Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League
Kadyrov R., President of Chechen Republic
Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation
Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation
Mironov E., People's Artist of Russia
Rev. Alexander Tkachenko — General Director of «The Imperial Foundation for Cancer Research», The founder of the 1st Hospice for Children in Russia.
Rozenbaum A., People's Artist of Russia
Tarasova T., Honoured Trainer of USSR
Vitorgan E., People's Artist of Russia
Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports
Zapashnii A., People's Artist of Russia
Zapashnii A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus
Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation, President of Olympic Committee of Russia

Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)
Kushlinskii N.E., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)
Matveeva I.I., MD, PhD (Moscow)
Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)
Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Moshetova L.K., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Nechushkina I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)
Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)
Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Sigal S., prof. (Los Angeles, USA)
Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)
Solov'ev Yu.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Susuleva N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Tupitsyn N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Turabov I.A., MD, PhD, prof. (Arkhangelsk)
Ushakova T.L., MD, PhD (Moscow)
Shiryayev S.V., MD, PhD (Moscow)
Shields C., MD (Philadelphia, USA)
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Yarovo A.A., MD, PhD (Moscow)

Publisher

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



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

Registration number 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»,
34, Mikluho-Maklaya st., Moscow, 117279
Tel.: +7 (499) 553-04-12
Number of printed copies: 1300.

IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс-холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



AOR

Ассоциация
Онкологов
России



Российский
Онкологический
Научный
Центр им. Н.Н.Блохина



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

Президент Съезда

Давыдов Михаил Иванович
Председатель Правления Ассоциации онкологов России,
директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр
им. Н.Н.Блохина» Минздрава России,
главный внештатный онколог Минздрава России,
академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии:

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно-частное партнерство
- Канцер-регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное. Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бэйджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов Съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г.Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического, инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон: (499) 324-6349

E-mail: info@oncology-association.ru

Петровский Александр Валериевич

Телефон/факс: (495) 660-6004, Телефон: (495) 517-7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское
маркетинговое агентство»



ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2017 / том 4 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 8 М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, Т.Х. Мень, В.Г. Поляков
ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕГИОНАХ № 1 И № 2 ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
- 17 М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, В.Г. Поляков
ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕГИОНЕ № 2 ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 25 Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА КАК ОСНОВАНИЕ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ VEGF-БЛОКАДЫ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ САРКОМЫ ЮИНГА
- 31 О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков
МЕТОД ТРАНСНАЗАЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЭСТЕЗИОНЕИРОБЛАСТОМой
- 43 М.Ю. Рыков, А.А. Петраш, С.В. Заборских, А.Н. Швецов, Е.В. Гончарова, В.В. Щукин
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ КАТЕТЕРЫ, ВВОДИМЫЕ ЧЕРЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ВЕНУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 49 Ю.И. Ключагина, Э.А. Соколова, М.А. Барышникова
РОЛЬ РЕЦЕПТОРА PD1 И ЕГО ЛИГАНДОВ PDL1 И PDL2 В ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ
- 56 Е.В. Неборак, А.В. Лебедева, Е.Г. Головня, И.О. Горячева, В.Н. Байкова
ГОМОЦИСТЕИН И ПОЛИАМИНЫ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА
- 68 А.Л. Никулина, Е.А. Петраш, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панфёрова, О.П. Близиюков
КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ САРКОМЫ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 74 Е.И. Кузнецова, Н.Л. Горбачевская
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ ДЕТЕЙ С ЛИМФОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ В ОЦЕНКЕ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ

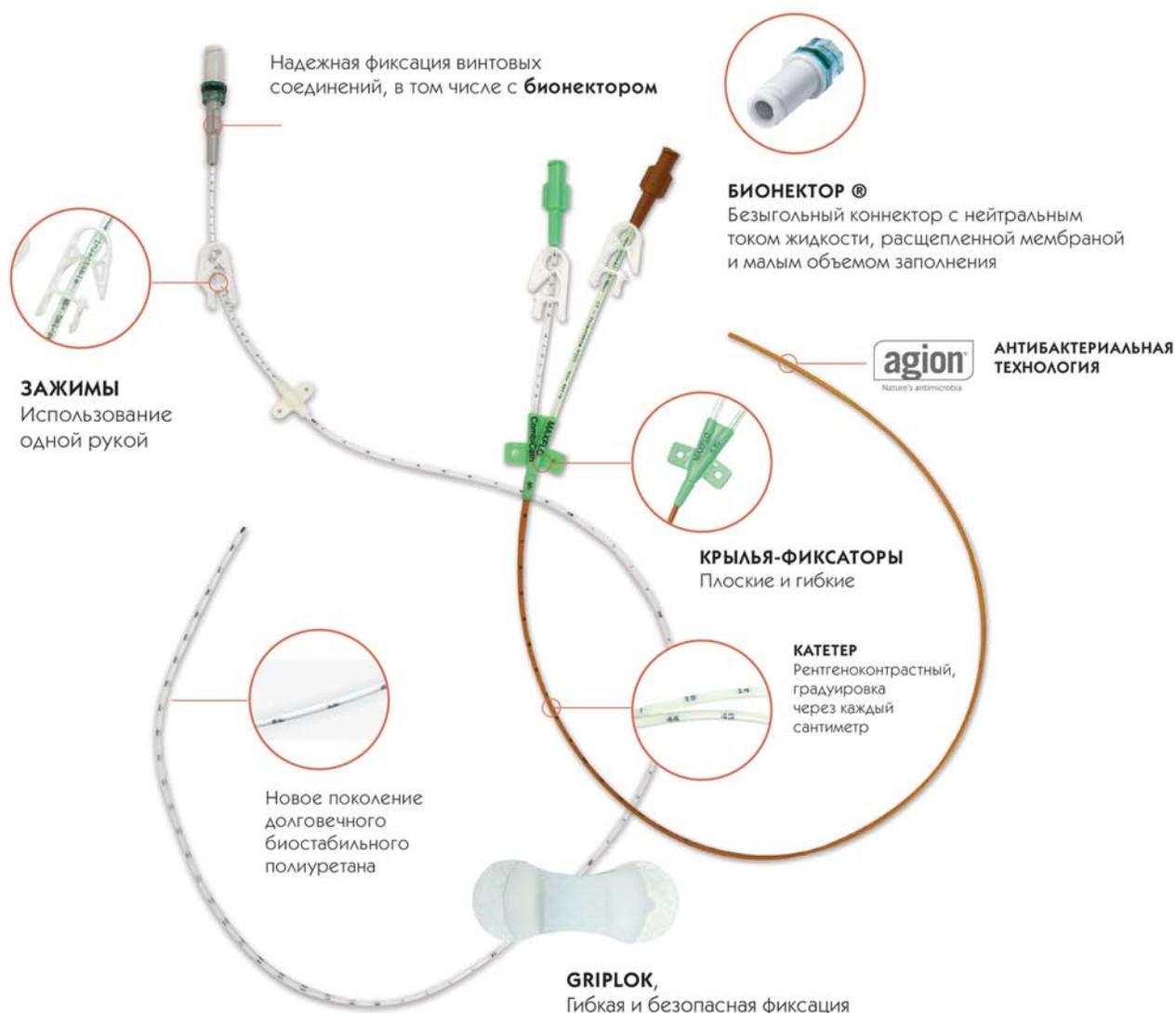
ЮБИЛЕИ

- 82 **ЛИДИЯ АЛЕКСЕЕВНА МАХОНОВА**
- 83 **АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ РУМЯНЦЕВ**
- 84 **ПРОГРАММА СЕКЦИИ ПО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ В РАМКАХ IX СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ РОССИИ 15 ИЮНЯ 2017 г.**

LifeCath PICC & maxflo CT

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (PICC)

Продукция Vygon производится в Германии и Франции.



Импантируемые венозные порт-системы



ООО "ВМП" с 2017 года официальный поставщик импантируемых порт-систем Perouse Medical и принадлежностей к ним.

PEROUSE
A Vygon company

ООО «ВМП» - официальный поставщик продукции VYGON на территории России и Казахстана

Тел: +7 495 661 09 75 www.vmp-vygon.ru vigon.pф
oncology.vygon@gmail.com



Value Life

ONCOPEDIATRIA / 2017 / volume 4 / № 1

CONTENTS

EDITORIAL

- M.Yu. Rykov, E.N. Baibarina, O.V. Chumakova, T.H. Men', V.G. Polyakov
8 MANAGEMENT OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN THE REGIONS № 1 AND № 2, THE SOUTH FEDERAL DISTRICT
- M.Yu. Rykov, E.N. Baibarina, O.V. Chumakova, V.G. Polyakov
17 MANAGEMENT OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN THE REGION № 2, THE VOLGA FEDERAL DISTRICT

ORIGINAL ARTICLES

- L. Kisialeu, T. Savitskaia, O. Aleinikova
25 MOLECULAR MARKERS OF ANGIOGENESIS AS A BASIS FOR THE USE OF VEGF BLOCKADE IN PATIENTS WITH LOCALIZED EWING'S SARCOMA
- O.A. Merkulov, T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov
31 TRANSNASAL ENDOSCOPIC SURGERY IN COMPLEX TREATMENT OF ESTHESIONEUROBLASTOMA IN CHILDREN
- M.Yu. Rykov, A.A. Petrash, S.V. Zaborskikh, A.N. Shvetsov, E.V. Goncharova, V.V. Schukin
43 PICC IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CANCER: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

LITERATURE REVIEW

- Yu.I. Klyuchagina, Z.A. Sokolova, M.A. Baryshnikova
49 ROLE OF PD-1 RECEPTOR AND ITS LIGANDS PD-L1 AND PD-L2 IN CANCER IMMUNOTHERAPY
- E.V. Neborak, A.V. Lebedeva, E.G. Golovnya, I.O. Goryacheva, V.N. Baykova
56 HOMOCYSTEINE AND POLYAMINES: METABOLIC RELATIONSHIP AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE IN FOLATE INHIBITORS CHEMOTHERAPY
- A.L. Nikulina, E.A. Petrash, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova, O.P. Blisnyukov
68 THE COMPLEX IMAGING DIAGNOSIS OF UNDIFFERENTIATED EMBRYONAL SARCOMA OF THE LIVER IN CHILDREN: THE OWN EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

CLINICAL CASE

- E.I. Kuznetsova, N.L. Gorbachevskaya
74 INDIVIDUAL COMPARATIVE ANALYSIS OF EEG CHILDREN WITH LYMPHOID TUMORS IN THE NEUROTOXICITY

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

- 82 LIDIYA ALEKSEEVNA MAKHONOVA**
- 83 ALEKSANDR GRIGOR"EVICH RUMYANTSEV**
- 84 PROGRAMME OF THE SECTION ON PEDIATRIC ONCOLOGY WITHIN THE FRAMEWORK OF THE IX CONGRESS OF ONCOLOGISTS OF RUSSIA ON JUNE 15, 2017**

Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»

23-25 ИЮНЯ 2017



БЕЛЫЕ НОЧИ

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФОРУМА:

- Абдоминальная онкология
- Меланома
- Скрининг онкологических заболеваний
- Онкогематология
- Онкогинекология
- Торакальная онкология
- Онкоурология
- Детская онкология
- Онкоиммунология
- Нейроонкология
- Инновации в морфологии
- Анестезиология
- Онкология головы и шеи
- Лучевая диагностика в онкологии
- Эндоскопия
- Онкомаммология



Организаторы



Контакты

Обухова Лилия
e-mail: forum-onco@ctogroup.ru
тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 140
моб.тел.: +7 (926) 918-96-80

WWW.FORUM-ONCO.RU

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1679

М.Ю. Рыков^{1, 2}, Е.Н. Байбарина³, О.В. Чумакова³, Т.Х. Мень¹, В.Г. Поляков^{1, 4}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионах № 1 и № 2 Южного федерального округа

Обоснование. Статья посвящена анализу результатов внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионах № 1 и № 2, входящих в состав Южного федерального округа. **Методы.** Выполнен анализ историй болезней пациентов с солидными опухолями, которые в 2014–2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в отделении детской онкологии Республиканской детской клинической больницы региона № 1 и в онкологическом диспансере региона № 2 (отделение детской онкологии отсутствует): оценивались соответствие проведенного лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), а также оснащенность отделения медицинским оборудованием и укомплектованность штата медицинского персонала. **Результаты.** Из 20 анализируемых позиций медицинского оборудования отделения в регионе № 1 в полной мере соответствуют рекомендациям Приложения № 6 11 (55%) позиций, 9 (45%) позиций отсутствуют. В 2014–2015 гг. в регионах № 1 и № 2 выявлено 58 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями: 31 (53,4%) девочка и 27 (46,6%) мальчиков, средний возраст составил 6,1 года (1 мес – 17 лет). Пациентов с I стадией заболевания — 2 (3,4%), со II — 18 (31%), с III — 16 (27,6%), с IV — 22 (37,9%). ФКР в полном объеме выполнены 48 (82,8%) пациентам, у 10 (17,2%) выявлены нарушения принятых протоколов лечения. Онкологическое отделение в регионе № 2 отсутствует. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается на базе онкологического диспансера, в штате которого имеется врач детский онколог. **Заключение.** В регионе № 1 обосновано рекомендовать проведение некоторых курсов химиотерапии и некоторых несложных оперативных вмешательств. В регионе № 2 создание детского онкологического отделения нецелесообразно, поскольку незначительное количество первичных пациентов, выявляемых ежегодно, разумно направлять для обследования и лечения в специализированное отделение региона № 1. Для проведения сложных этапов лечения пациенты из регионов № 1 и № 2 могут быть направлены в медицинские организации федерального подчинения, расположенные в Москве или Ростове-на-Дону.

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

(Для цитирования): Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Мень Т.Х., Поляков В.Г. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионах № 1 и № 2 Южного федерального округа. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):8–16. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1679

ВВЕДЕНИЕ

В Послании Президента Российской Федерации В.В. Путина Федеральному Собранию Российской Федерации подчеркнуто: «Смысл всей нашей политики — это сбережение людей, умножение человеческого капитала как главного богатства России» [1]. Выступая в рамках «правительственного часа» в Совете Федерации, Министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова отметила,

что «применительно к системе здравоохранения эта задача предполагает серьезную последовательную работу по повышению доступности и качества медицинской помощи» [2].

Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, направленное на достижение поставленных целей, требует учитывать территориальное расположение

субъектов Российской Федерации, численность, плотность и заболеваемость детского населения, оснащенность кадрами и медицинским оборудованием.

Авторами выполнен аудит медицинской помощи обозначенной категории пациентов в регионах № 1 и № 2, входящих в состав Южного федерального округа (ЮФО), с целью оптимизации использования имеющихся ресурсов и маршрутизации пациентов.

Численность детского населения и заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) в анализируемых регионах приведены в табл. 1 и 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ историй болезней детей с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), которые в 2014–2015 гг. получа-

ли специализированное и симптоматическое лечение в отделении детской онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы региона № 1 и в онкологическом диспансере региона № 2 (отделение детской онкологии отсутствует), а также проведена оценка оснащенности отделения медицинским оборудованием и укомплектованности штата медицинского персонала в соответствии с рекомендациями Приложений № 5 «Рекомендованные штатные нормативы детского онкологического отделения (на 18 коек)» и № 6 «Стандарт оснащения детского онкологического отделения» к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (далее Приложение 5 и Приложение 6) [3].

M.Yu. Rykov^{1, 2}, E.N. Baibarina³, O.V. Chumakova³, T.H. Men'¹, V.G. Polyakov^{1, 4}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Management of Medical Care for Children with Cancer in the Regions № 1 and № 2, the South Federal District

Background. The article presents the results of external audit of medical care management provided for children with cancers conducted in the regions № 1 and № 2, the South Federal District.

Methods. We performed the analysis of medical records for cases of solid tumors in patients who received specialized and symptomatic treatment at the Department of Pediatric Oncology of the Republican Children's Clinical Hospital (Region № 1) and at the Oncology Centre (Region № 2) in the period 2011–2015. We assessed the treatment compliance with the federal clinical practice recommendations (FCPR) and evaluated the equipping of medical equipment and staffing of medical personnel. **Results.** We analyzed 20 items of medical equipment, only 11 (55%) positions comply with the recommendations of Annex № 6, 9 (45%) positions are missing. 58 patients with solid malignant tumors were registered in the region in 2011–2015: 31 (53.4%) girls and 27 (46.6%) boys, mean age 6.1 years (1 month – 17 years). 2 (3.4%) patients had stage I disease, 18 (31%) — stage II, 16 (27.6%) — stage III, 22 (37.9%) — stage IV. FCPR had been fully implemented in the treatment of 48 (82.7%) patients. Violations of treatment protocols were revealed in 10 (17.3%) cases. **Conclusion.** The majority of chemotherapeutic treatment procedures, simple surgery can be performed on the basis of the analyzed department in the Region № 1. There is no need in Oncology Department in the Region № 2 because of a few cases of cancer in children registered each year. These patients are directed to the specialized institutions of the Region № 1. Complex surgery and other phases of the treatment should be provided on the basis of federal research institutes in Moscow or Rostov-on-Don.

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

(**For citation:** Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Men' T.H., Polyakov V.G. Management of Medical Care for Children with Cancer in the Regions № 1 and № 2, the South Federal District. *Onkopediatria*. 2017;4(1):8–16. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1679)

Таблица 1. Численность и заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения (0–17 лет) в регионе № 1

Показатель	Годы	
	2014	2015
Численность	353 559	362 115
Заболеваемость*	15,5	11,8
Количество первичных пациентов*:		
с гемобластомами	47	40
с опухолями головного мозга	25	17
с прочими солидными опухолями	8	3
с прочими солидными опухолями	14	20
Количество первичных пациентов**:		
в том числе с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга)	62	42
с прочими солидными опухолями	29	22
Заболеваемость**	17,6	11,6

Примечание. * — по данным ежегодных отчетов Министерства здравоохранения анализируемого региона, ** — установлено по результатам аудита.

Таблица 2. Численность и заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения (0–17 лет) в регионе № 2

Показатель	Годы	
	2014	2015
Численность	66 536	67 339
Заболеваемость*	2,97	2,97
Количество первичных пациентов*:		
с гемобластомами	2	2
с опухолями головного мозга	0	0
с прочими солидными опухолями	1	0
с прочими солидными опухолями	1	2
Количество первичных пациентов**:		
с гемобластомами	10	12
с опухолями головного мозга	4	5
с прочими солидными опухолями	3	3
с прочими солидными опухолями	3	4
Заболеваемость**	14,7	17,6

Примечание. * — по данным ежегодных отчетов Министерства здравоохранения анализируемого региона, ** — установлено по результатам аудита.

Истории болезней пациентов и соответствие проведенного лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) анализировались в соответствии с разработанной авторами данной статьи анкетой [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Онкологическое отделение в регионе № 1 располагает 35 койками, из них 30 используются для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, 5 — для лечения пациентов с доброкачественными гематологическими заболеваниями.

По ряду показателей оснащение отделения медицинским оборудованием не соответствует рекомендациям Приложения № 6: из 20 анализируемых позиций медицинского оборудования в полной мере соответствуют 11 (55%) позиций, 9 (45%) позиций отсутствуют (табл. 3).

Штатное расписание и его соответствие Приложению № 5 представлено в табл. 4.

В ходе анализа историй болезней установлено, что в 2014–2015 гг. в регионе № 1 выявлено 56 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями: в 2014 г. — 31 (55,4%), в 2015 — 25 (44,6%) (табл. 5).

В анализируемой группе было 30 (53,6%) девочек и 26 (46,4%) мальчиков, средний возраст составил 6,1 года (1 мес – 17 лет): 17 (30,4%) пациентов с нефробластомами, 17 (30,4%) — с забрюшинными нейробластомами, 5 (8,9%) — с остеосаркомами, 5 (8,9%) — с рабдомиосаркомами (РМС) мягких тканей, 3 (5,3%) — с ретинобластомами, 3 (5,3%) — с примитивными нейроэктодермальными опухолями, 2 (3,6%) — с гепатобластомами, 1 (1,8%) — с тератобластомой левого яичка, 1 (1,8%) — с нейробластомой заднего средостения, 1 (1,8%) — с саркомой Юинга, 1 (1,8%) — с гепатоцеллюлярной карциномой печени.

Пациентов с I стадией заболевания было 2 (3,6%), со II — 17 (30,4%), с III — 16 (28,5%), с IV — 21 (37,5%).

Из 17 пациентов с нефробластомами 10 (58,8%) имели правостороннюю локализацию опухолевого процесса, 4 (23,6%) — левостороннюю, 3 (17,6%) — билатеральную.

Пациентов с саркомами костей и мягких тканей было 14 (25%), из них 5 (41,2%) с остеосаркомами, 5 (23,5%) с РМС, 3 с примитивными нейроэктодермальными опухолями, 1 (29,4%) с саркомой Юинга. Таким образом, пациентов с костными саркомами было 6 (42,9%), с мягкотканными — 8 (57,1%).

У 3 пациентов с ретинобластомами было отмечено левостороннее поражение.

Наиболее часто заболевание манифестировало с болевого синдрома — у 42 (75%) пациентов, температурные реакции в виде субфебрилитета отмечались у 34 (60%), потеря веса — у 12 (21,4%). Визуальное обнаружение опухолей внешних локализаций послужило причиной обращения к врачу в 28 (50%) случаях. У 17 (30,3%) пациентов наблюдалось сочетание описанных выше симптомов.

При появлении первых признаков заболевания все пациенты обратились к участковым педиатрам по месту жительства, после чего были направлены на дообследование в Республиканскую детскую клиническую больницу: после первого обращения — 51 (91%) пациент, после повторного — 5 (9%).

Во время профилактических медицинских осмотров злокачественное новообразование не было заподозрено ни у одного пациента.

Среднее время от момента появления первых симптомов заболевания до момента обращения составило 6 дней (мин. 1 день, макс. 12 дней), до верификации диагноза и начала специализированного лечения — 12 дней (мин. 5 дней, макс. 14 дней). Такие сроки объясняются временем, затрачиваемым на гистологическую верификацию диагноза, и укладываются в допустимые нормы,

Таблица 3. Оснащение отделения онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы региона № 1

Оснащение	В наличии	Рекомендации Приложения № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Общее количество коек	35	-	-
Количество коек для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями	30	-	-
Количество функциональных кроватей для детей грудного возраста	1	30	Не соответствует
Количество кроватей с подогревом или матрасов для обогрева	0	30	Не соответствует
Количество противопролежневых матрасов	0	30	Не соответствует
Количество пеленальных столов	0	1 на 5 коек	Не соответствует
Количество прикроватных столиков	30	30	Соответствует
Количество прикроватных тумб	30	30	Соответствует
Количество передвижных аппаратов для ультразвуковых исследований с датчиком	0	1	Не соответствует
Количество вакуумных электроотсосов	1	1 на 5 коек	Не соответствует
Количество аппаратов искусственной вентиляции легких	0	2	Не соответствует
Количество мешков Амбу	2	2	Соответствует
Количество переносных наборов для реанимации	1	1	Соответствует
Количество мобильных реанимационных тележек	1	1	Соответствует
Количество бестеневых ламп в перевязочных	1	1	Соответствует
Количество инфузоматов	5	30	Не соответствует
Количество передвижных гепафильтров	0	1 на палату	Не соответствует
Количество передвижных рентгеновских аппаратов	0	1	Не соответствует
Количество тромбоксеров	1	1	Соответствует
Количество кислородных подводок к кроватям	14	30	Не соответствует
Количество стетофонендоскопов	1	1 на 1 врача	Соответствует
Количество термометров	30	30	Соответствует

Таблица 4. Штатное расписание отделения онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы региона № 1

Штатная единица	В штате	Рекомендации Приложения № 5	Соответствие рекомендациям Приложения № 5
Заведующий отделением	1	1	Соответствует
Врач детский онколог	1	1 на 6 коек	Не соответствует
Врач-психотерапевт	1*	0,5 на 18 коек	Не соответствует
Врач по лечебной физкультуре	1*	0,5 на 18 коек	Не соответствует
Старшая медицинская сестра	1	1	Соответствует
Медицинская сестра палатная	10	6 на 6 коек	Не соответствует
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	0	4,75 на 6 коек	Не соответствует
Медицинская сестра перевязочной	1	1	Соответствует
Сестра-хозяйка	1	1	Соответствует
Санитарка буфетной	2	2	Соответствует
Санитарка-ваннщица	0	1	Не соответствует
Воспитатель	0	1	Не соответствует
Санитарка	4	4	Соответствует
Врач-трансфузиолог	1*	1 на 6 коек	Не соответствует

Примечание. * — данные специалисты не входят в штат отделения.

Таблица 5. Количество госпитализаций и койко-дней при лечении пациентов в онкологическом отделении Республиканской детской клинической больницы региона № 1

Диагноз (количество пациентов)	Средний возраст, лет	Количество госпитализаций	Общее количество к/д	Среднее количество к/д за госпитализацию
Нейробластома (18)	2,25	76	1352	17,8
Саркома Юинга (1)	12	1	35	35
ПНЭТ (3)	5,5	8	312	39
Нефробластома (17)	2,9	84	1853	22
РМС (5)	6,4	20	355	17,8
Остеосаркома (5)	12,4	26	455	17,5
Ретинобластома (3)	1,8	9	167	18,6
Гепатобластома (2)	2	12	298	24,8
Гепатоцеллюлярная карцинома печени (1)	15	2	60	30
Тератобластома левого яичка (1)	0,7	3	72	24
Все нозологии (56)*	6	241	4959	20,6
Без учета пациентов из региона № 2 (51)	6,2	217	4490	20,7

Примечание. * — из них 5 проживали на территории региона № 2 (см. табл. 7); к/д — койко-дни, РМС — рабдомиосаркома, ПНЭТ — примитивная нейроэктодермальная опухоль.

а также характерны для большинства лечебных учреждений, в том числе для клиник федерального подчинения.

Все пациенты прошли некоторые этапы обследования на базе специализированного отделения, за исключением исследования методом магнитного резонанса, которое выполнялось в других клиниках региона. Гистологические исследования проводились в патологоанатомическом отделении детской больницы и пересматривались специалистами федеральных научно-исследовательских институтов. Некоторые виды исследований, например, сцинтиграфия костей и мягких тканей, позитронно-эмиссионная томография совместно с компьютерной, выполнялись только в федеральных центрах.

Некоторые курсы химиотерапии (за исключением высокодозной) в условиях отделения получили 52 (92,8%) пациента, симптоматическое лечение (коррекция показателей крови, терапия фебрильной нейтропении) — 36 (64,3%).

Хирургический этап лечения 41 (73,2%) пациенту был выполнен на базе федеральных научно-исследовательских институтов.

В 2014–2015 гг. общее количество госпитализаций пациентов анализируемой группы составило 241, общее количество койко-дней (к/д) — 4959, средняя продолжительность госпитализации — 20,6 к/д (см. табл. 5).

Все пациенты получали лечение за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования.

ФКР в полном объеме были выполнены 48 (85,7%) пациентам. У 8 (14,3%) пациентов были выявлены нарушения принятых протоколов лечения: диагностические исследования не в полном объеме (у 5 пациентов), несоблюдение сроков и последовательности этапов лечения (у 3).

Случаев избыточности лечения (полипрагмазии) не отмечено.

В настоящее время из анализируемой группы жив 51 (91%) пациент (32, или 62,7% — достигли ремиссии; 19, или 37,3% — продолжают лечение), от прогрессирования основного заболевания умерли 5 (9%) пациентов.

Онкологическое отделение в регионе № 2 отсутствует. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается на базе онкологического диспансера, в штате которого имеется врач детский онколог.

В ходе анализа историй болезней установлено, что в 2014–2015 гг. в регионе № 2 выявлено 7 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями: в 2014 г. — 3 (42,9%) и в 2015 — 4 (57,1%) (табл. 6).

В анализируемой группе было 4 (57,1%) девочки и 3 (42,9%) мальчика, средний возраст составил 2,7 года (3–12 лет): 3 — с нефробластомой, 1 (8,9%) — с остеосаркомой, 1 (8,9%) — с РМС, 1 — с забрюшинной нейробластомой, 1 (5,3%) — с ретинобластомой.

Из 3 пациентов с нефробластомой у 1 было правостороннее поражение, у 1 — левостороннее, у 1 — билатеральное.

Пациентов со II стадией было 6 (85,7%), с IV — 1 (14,3%).

У 3 пациентов причиной обращения к участковым педиатрам послужило визуальное обнаружение опухолей. У 4 (66,7%) пациентов отмечались потеря веса, снижение аппетита и болевой синдром.

Из 7 пациентов в Областной онкологический диспансер за медицинской помощью обратились 2 (28,6%) пациента, 5 (71,4%) пациентов самостоятельно обратились за медицинской помощью

Таблица 6. Количество госпитализаций и койко-дней при лечении пациентов в онкологическом диспансере региона № 2

Диагноз (количество пациентов)	Средний возраст, лет	Количество госпитализаций	Общее количество к/д	Среднее количество к/д за госпитализацию
Остеосаркома (1)	14,6	0	0	0
РМС (1)	11	2*	67*	33,5*
Ретинобластома (1)	0,7	0	0	0
Нефробластома (3)	2,9	9*	181*	20,1*
Забрюшинная нейробластома (1)	6	13*	221*	17*

Примечание. * — в Республиканскую детскую клиническую больницу региона № 1; к/д — койко-дни, РМС — рабдомиосаркома.

Таблица 7. Количество госпитализаций и койко-дней пациентов из региона № 2, получавших лечение в Республиканской детской клинической больнице региона № 1

Пол	Диагноз	Возраст, лет	Количество госпитализаций	Общее количество к/д	Среднее количество к/д за госпитализацию
Д	Нефробластома справа	3	6	57	9,5
М	Билатеральная нефробластома	3	1	26	26
Д	Альвеолярная РМС	11	2	67	33,5
М	Нефробластома слева	2,6	2	98	49
Д	Забрюшинная нейробластома	6	13	221	17
Итого		5,12*	24	469	19,5

Примечание. * — средний возраст; к/д — койко-дни, М — мальчик, Д — девочка, РМС — рабдомиосаркома.

в Республиканскую детскую клиническую больницу региона № 1 (табл. 7).

Все пациенты с целью дообследования и лечения были направлены в научно-исследовательские институты федерального подчинения.

ФКР в полном объеме были выполнены 5 (71,4%) пациентам. У 2 (28,6%) пациентов были выявлены нарушения принятых протоколов лечения: в качестве систем центрального венозного доступа для внутривенного введения химиопрепаратов установлены подключичные катетеры, диагностические исследования до начала лечения выполнены не в полном объеме, отмечались нарушения сроков начала очередных этапов лечения.

В настоящее время из анализируемой группы живы 6 (85,7%) пациентов (продолжают лечение), от прогрессирования основного заболевания умер 1 (14,3%) пациент.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный в ходе аудита дефицит оснащения и кадров отделения детской онкологии характерен для большинства медицинских организаций. Поскольку отсутствие некоторых позиций медицинского оборудования не сказывается на качестве медицинской помощи, необходимо устранить требования к избыточности оснащения в соответствии с Приложением № 5.

Вместе с тем дефицит некоторого оборудования, например инфузоматов и кислородных подводок к кроватям, необходимо восполнить.

Кадровый дефицит свидетельствует о необходимости подготовки дополнительного количества врачей по специальности «детская онкология».

Выявлены и общие дефекты в подготовке медицинского персонала. Например, сотрудники не знали, где хранятся мешки Амбу¹ и переносные наборы для реанимации; некоторые медицинские сестры не знали, как доставить пациента на кровати в отделение реанимации и интенсивной терапии в случае необходимости.

Проанализируем данные заболеваемости детей ЗНО в возрасте 0–17 лет в регионе № 1. Как было отмечено выше, данный показатель имеет значительные колебания (см. табл. 1). Согласно данным ежегодного отчета Министерства здравоохранения анализируемой области, в 2014 г. в регионе выявлено 47 первичных пациентов, в 2015 — 40, из них с солидными опухолями (за исключением опухолей головного и спинного мозга) 14 и 20 соответственно. При этом заболеваемость в 2014 г. составила 15,5, в 2015 — 11,8.

1 Создан в 1953 г. датским анестезиологом Henning Ruben и немецким инженером Holger Hesse, который основал в 1937 г. фирму Testa Laboratorium — первого производителя данных устройств, переименованную в 1986 г. в Ambu.

Анализ данных показателей выявляет несоответствие: с учетом численности детского населения в регионе показатели заболеваемости в 2014 г. должны составлять 13,3, в 2015 — 11. Однако и эти цифры не являются достоверными, поскольку в ходе аудита установлены следующие показатели: 31 пациент с солидными опухолями в 2014 г. и 25 пациентов в 2015, то есть суммарный недоучет составил 22 (39,2%) пациента, что свидетельствует о дефектах в медицинской статистике.

Из этого следует, что с учетом пациентов, которые не вошли в данную статистику (2014 г. — 17, 2015 г. — 5), истинные показатели заболеваемости в регионе в 2014 г. составили 17,6, в 2015 г. — 11,6 (рис. 1). Такая существенная разница в показателях позволяет подозревать дефекты в учете пациентов с гемобластомами и опухолями головного мозга. В пользу данного факта свидетельствуют статистические данные: на долю гемобластозов в структуре ЗНО у детей приходится приблизительно 50%, на долю опухолей головного и спинного мозга — 19%. В статистических данных областного Минздрава в 2015 г. ЗНО головного и спинного мозга составили лишь 7,5%.

Проанализируем данные заболеваемости детей ЗНО в возрасте 0–17 лет в регионе № 2. Согласно данным ежегодно отчета Министерства здравоохранения анализируемой области, в 2014 г. в регионе было выявлено 2 первичных пациента, в 2015 г. — 2, т.е. заболеваемость ЗНО составляет лишь 2,97 на 100 тыс, из них пациентов с солидными опухолями (за исключением опухолей головного и спинного мозга) — 1 и 2 соответственно.

Учитывая, что численность детского населения в регионе составляет приблизительно 67 тыс., средние показатели заболеваемости в Российской Федерации составляют 15, ежегодно в регионе должно выявляться порядка 10 первичных паци-

ентов с ЗНО, включая гемобластоzy. Таким образом, можно предположить, что недоучет составляет 80%.

В результате анализа историй болезней пациентов в регионе № 1 установлено, что 5 пациентов с солидными опухолями (2 — в 2014 г., 3 — в 2015) проживали в регионе № 2 и самостоятельно обратились за медицинской помощью в Республиканскую детскую клиническую больницу, как и 8 пациентов (3 — в 2014 г., 5 — в 2015) с гемобластомами.

Согласно данным Госпитального регистра НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в 2014 г. получал лечение 1 пациент с гемобластомой из региона № 2, который самостоятельно обратился за медицинской помощью, минуя Областной онкологический диспансер, в 2015 г. — 2 пациента, направленные из онкодиспансера.

По данным регистра лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, в 2014 г. на базе данного учреждения получали лечение 3 пациента с опухолями головного мозга, в 2015 г. — также 3 пациента.

Таким образом, в 2014–2015 гг. в регионе № 2 выявлено 22 пациента с ЗНО, заболеваемость в 2014 г. составила 14,7, в 2015 — 17,6 на 100 тыс. (см. табл. 2; рис. 2).

На распространенных стадиях выявлено 66% заболеваний. Такой высокий процент характерен для большинства субъектов Российской Федерации и свидетельствует о необходимости повышения онкологической настороженности врачей первичного звена (участковых педиатров), в том числе во время ежегодных профилактических осмотров: у 28 (50%) пациентов причиной обращения к врачу стало визуальное обнаружение опухоли. При этом у пациентов данной группы манифестации заболеваний отмечались задолго до обращения к врачу и протекали

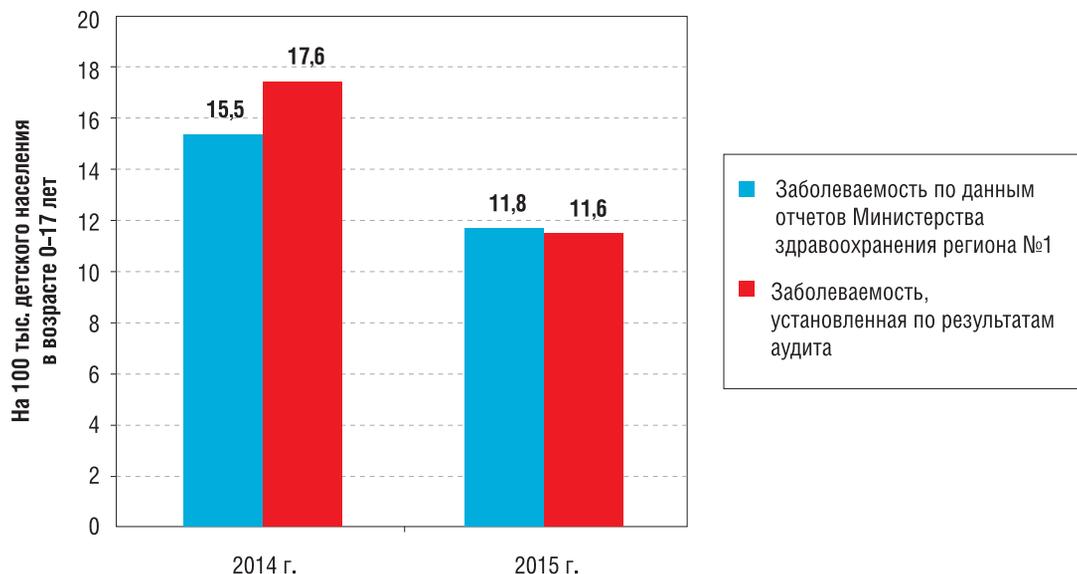


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения в регионе № 1

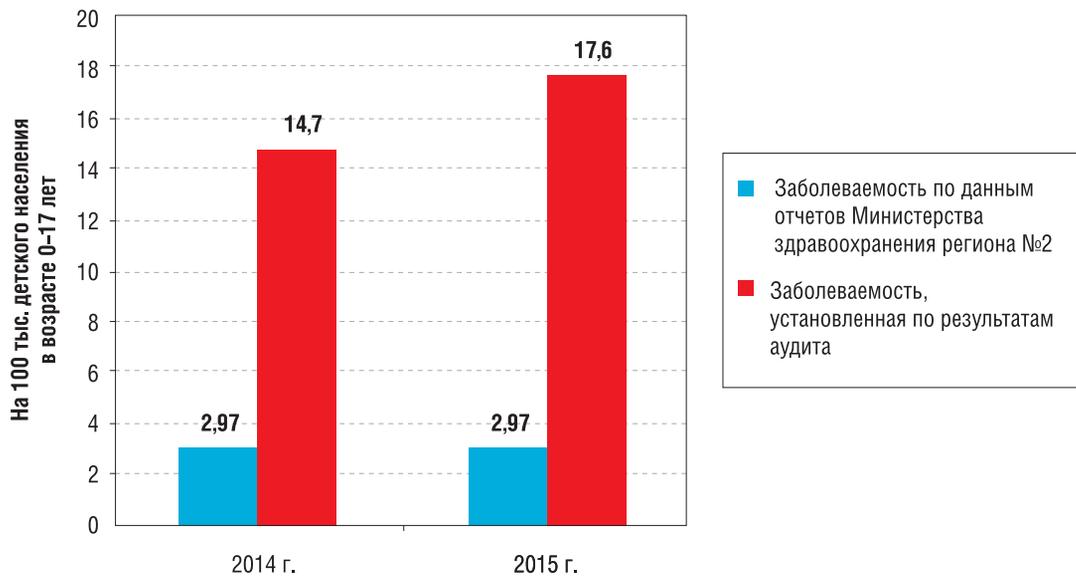


Рис. 2. Заболееваемость злокачественными новообразованиями детского населения в регионе № 2

выраженно: отмечались температурные реакции, болевой синдром. Данные факты свидетельствуют, на наш взгляд, в том числе о низком уровне доверия населения к региональной системе здравоохранения, о чем сообщали родители некоторых пациентов.

Выявленные нарушения протоколов лечения подтверждают необходимость внедрения ФКР, содержащих в том числе критерии качества оказания медицинской помощи, представляющие собой подробный перечень (checklist) контрольных обследований на этапах диагностики и лечения, разработанный для лечения пациентов с различными ЗНО [5]. Также необходимы повышение квалификации медицинского персонала, организация маршрутизации пациентов, чему способствуют меры, принимаемые областными администрациями. Например, в регионе № 1 пациентам и сопровождающим после установления группы инвалидности оплачивается проезд на железнодорожном транспорте до городов, где расположены федеральные научно-исследовательские институты, и обратно к месту жительства, в регионе № 2 — перелет на самолете.

Организация выездных лекционных курсов, на наш взгляд, является нецелесообразной. Разумный путь — внедрение в медицинских организациях первого уровня контрольных листов, заполнение которых будет способствовать раннему выявлению ЗНО. Другая мера — проведение регулярных аудитов с разбором историй болезней пациентов с распространенными формами заболеваний, что представляет собой эффективный способ повышения квалификации медицинского персонала и позволяет выявлять ошибки диагностики.

В Послании Федеральному Собранию Российской Федерации Президент Российской Федерации В.В. Путин сказал: «В течение ближайших двух лет предлагаю подключить к ско-

ростному интернету все больницы и поликлиники нашей страны. Это позволит врачам даже в отдаленном городе или поселке использовать возможности телемедицины, быстро получать консультации коллег из региональных и федеральных клиник» [1].

Создание телемедицинских центров, позволяющих в режиме реального времени проводить очные консультации, включающие возможность удаленного пересмотра гистологических препаратов, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики с привлечением специалистов федеральных научно-исследовательских институтов, позволит выстроить оптимальную систему маршрутизации, поскольку будет способствовать оперативному принятию решений о возможности проведения начальных этапов лечения в условиях региона или о необходимости направления пациентов в медицинские учреждения более высокого уровня. Примером успешного online взаимодействия региональных и федеральных центров является организация регулярных телемедицинских консультаций между БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Чувашия и НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ВЫВОДЫ

В регионе № 1 обоснованно рекомендовать проведение большинства курсов химиотерапии (за исключением высокодозной) и некоторых несложных оперативных вмешательств, например открытых биопсий. Проведение сложных, высокотехнологичных операций, в том числе органосохраняющих, нецелесообразно в силу отсутствия квалифицированных специалистов, подготовка которых затруднена, что объясняется относительной редкостью пациентов с анализируемыми нозологическими формами.

В регионе № 2 создание детского онкологического отделения нецелесообразно, поскольку незначительное количество первичных пациентов, выявляемых ежегодно, разумно направлять для обследования и лечения в специализированное отделение региона № 1, расположенное на расстоянии 60 км.

Для проведения сложных этапов лечения пациенты из регионов № 1 и № 2 могут быть направлены в медицинские организации федерального подчинения, расположенные в Москве или Ростове-на-Дону.

Поскольку статистические данные — основа планирования организации медицинской помощи, необходимо повысить их достоверность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы данной статьи выражают искреннюю благодарность и признательность главному научному сотруднику лаборатории комплексных методов лечения детей с онкологическими заболеваниями ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России доктору медицинских наук, профессору Ольге Григорьевне Желудковой за помощь в сборе статистических данных, необходимых для написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Послание Президента Федеральному Собранию Российской Федерации 1 декабря 2016 г. [Presidential Letter to Federal Assembly of the Russian Federation dated 1 December 2016. (In Russ).] Доступно по <http://www.kremlin.ru/events/president/news/53379>. Ссылка активна на 05.02.2017.
2. Выступление Министра здравоохранения Российской Федерации Вероники Скворцовой на Правительственном часе в Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации 23 декабря 2016 г. [Vystuplenie Ministra zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii Veroniki Skvortsovoi na «Pravitel'svennom chase» v Sovete Federatsii Federal'nogo Sobraniya Rossiiskoi Federatsii 23 dekabrya 2016 g. (In Russ).] Доступно по <http://www.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 05.02.2017.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология». [Decree of the Ministry of Health care of the Russian Federation № 560n dated 31 October 2012 (v redaksii Prikaza Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 02.09.2013 g. № 608n) «Ob utverzhdenii porjadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilju «detskaya onkologiya». (In Russ).] Доступно по <http://base.garant.ru/70346920>. Ссылка активна на 05.02.2017.
4. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Турабов И.А. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — № 2 — С. 67–79. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Turabov IA. The results of the external audit of medical care for children with cancer in one of the regions of the Russian Federation. *Oncopediatrics*. 2016;3(2):67–79. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i2.1540.
5. Омеляновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — № 4 — С. 297–301. [Omelianovskij VV, Gelezniakova IA, Sukhorukikh OA, et al. Clinical guidelines and quality criteria: role in quality improvement of health care for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):297–301. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru, **SPIN-код:** 7652-0122, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Байбарина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5541-4003>

Мень Тамара Хаимовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **SPIN-код:** 2819-5198

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1680

М.Ю. Рыков^{1, 2}, Е.Н. Байбарина³, О.В. Чумакова³, В.Г. Поляков^{1, 4}

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва,
Российская Федерация

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

Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионе № 2 Приволжского федерального округа

Обоснование. Для повышения качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями необходимо учитывать особенности субъектов РФ: территориальное расположение, численность, плотность и заболеваемость детского населения, оснащенность кадрами и медицинским оборудованием. **Методы.** Выполнен анализ историй болезней детей с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), которые в период 2011–2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в отделении онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы региона № 2, входящего в состав Приволжского федерального округа: оценивалось соответствие проведенного лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР). Также проведена оценка оснащенности отделения медицинским оборудованием и укомплектованности штата медицинского персонала. **Результаты.** Из 20 анализируемых позиций медицинского оборудования в полной мере соответствуют рекомендациям Приложения № 6 11 (55%) наименований, 9 (45%) отсутствуют. В 2011–2015 гг. в регионе выявлен 81 пациент с солидными злокачественными новообразованиями, из них 43 (53,1%) девочки и 38 (46,9%) мальчиков, средний возраст 6,2 года (1 мес – 17 лет). Пациентов с I стадией заболевания было 2 (2,5%), со II — 29 (35,8%), с III — 16 (19,8%), с IV — 34 (42%). ФКР в полном объеме были выполнены 69 (85,2%) пациентам. В 12 (14,8%) случаях выявлены нарушения принятых протоколов лечения. **Заключение.** Оптимальным является проведение в условиях анализируемого отделения большинства химиотерапевтических этапов лечения, а также простых хирургических вмешательств, в том числе открытых биопсий. Прочие этапы лечения целесообразно проводить на базе специализированных научно-исследовательских институтов, специалисты которых имеют достаточную квалификацию.

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

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионе № 2 Приволжского федерального округа. Онкопедиатрия. 2017;4(1):17–24. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1680)

17

ВВЕДЕНИЕ

Для повышения качества медицинской помощи (КМП) детям с онкологическими заболеваниями необходимо учитывать особенности субъектов Российской Федерации: их территориальное расположение, численность, плотность и заболеваемость детского населения, оснащенность кадрами и медицинским оборудованием. Анализ данных показателей позволит максимально эффективно использовать имеющиеся ресурсы и организовать оптимальную маршрутизацию пациентов.

Для решения обозначенной задачи выполнен аудит медицинской помощи детям с онкологиче-

скими заболеваниями в регионе № 2, входящем в состав Приволжского федерального округа.

Численность детского населения и заболеваемость злокачественными новообразованиями в анализируемом регионе приведены в табл. 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами данной работы выполнен анализ историй болезней детей с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), которые в период 2011–2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в отделении онкологии и гематологии Республиканской

детской клинической больницы, а также проведена оценка оснащенности отделения медицинским оборудованием и укомплектованности штата медицинского персонала в соответствии с рекомендациями Приложений № 5 «Рекомендованные штатные нормативы детского онкологического отделения (на 18 коек)» и № 6 «Стандарт оснащения детского онкологического отделения» к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (далее Приложение № 5 и Приложение № 6) [1].

Истории болезней пациентов и соответствие проведенного лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) анализировались в соответствии с разработанной авторами данной статьи анкетой [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Онкологическое отделение располагает 35 койками, из них 30 используются для лечения паци-

ентов с онкологическими заболеваниями, 5 — для лечения пациентов с доброкачественными гематологическими заболеваниями.

По ряду показателей оснащение отделения медицинским оборудованием не соответствует рекомендациям Приложения № 6: из 20 анализируемых позиций медицинского оборудования в полной мере соответствуют лишь 11 (55%) позиций, 9 (45%) отсутствуют (табл. 2).

В настоящее время в отделении заняты следующие ставки: заведующий — врач-детский онколог, старшая медицинская сестра и десять палатных медицинских сестер. Подробнее штатное расписание и его соответствие Приложению № 5 представлено в табл. 3.

В ходе анализа историй болезней установлено, что в 2011–2015 гг. в регионе выявлен 81 пациент с солидными злокачественными новообразованиями: в 2011 г. — 28 (34,6%), в 2012 — 12 (14,8%), в 2013 — 13 (16,1%), в 2014 — 18 (22,2%), в 2015 — 10 (12,3%). Из них за медицинской помощью в медицинские учреждения обратились 57 (70,4%), в федеральные учреждения — 24 (29,6%) (табл. 4).

M.Yu. Rykov^{1, 2}, E.N. Baibarina³, O.V. Chumakova³, V.G. Polyakov^{1, 4}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Management of Medical Care for Children with Cancer in the Region № 2, the Volga Federal District

Background. To improve the quality of medical care for children with cancer should take into account peculiarities of the Russian Federation regions: geographical location, population density and the incidence of child population, medical equipment and staff. **Methods.** We performed the analysis of medical records for cases of solid tumors (except brain tumors) in children who received specialized and symptomatic treatment at the Department of Oncology and Hematology of the Republican Children's Clinical Hospital, part of the Volga Federal District № 2 in the period 2011–2015. We assessed the treatment compliance with the federal clinical practice recommendations and evaluated the equipping of medical equipment and staffing of medical personnel. **Results.** We analyzed 20 items of medical equipment, only 11 (55%) positions comply with the recommendations of Annex № 6, 9 (45%) positions are missing. 81 patients with solid malignant tumors were registered in the region in 2011–2015: 43 (53.1%) girls and 38 (46.9%) boys, mean age 6.2 years (1 month — 17 years). 2 (2.5%) patients had stage I disease, 29 (35.8%) — stage II, 16 (19.8%) — stage III, 34 (42%) — stage IV. Federal clinical recommendations had been fully implemented in the treatment of 69 (85.2%) patients. Violations of treatment protocols were revealed in 12 (14.8%) cases. **Conclusion.** The majority of chemotherapeutic treatment procedures, simple surgery, including open biopsy can be performed at the analyzed department. Other phases of the treatment should be provided on the basis of specialized research institutes with the more qualified staff.

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

(For citation: Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Management of Medical Care for Children with Cancer in the Region № 2, the Volga Federal District. *Onkopediatria*. 2017;4(1):17–24. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1680)

В анализируемой группе было 43 (53,6%) девочек и 38 (46,4%) мальчиков, средний возраст составил 6,2 года (1 мес – 17 лет): в их числе 27 (33,4%) пациентов с нефробластомами, 19 (23,4%) — с забрюшинными нейробластомами, 7 (8,6%) — с остеосаркомами, 5 (6,2%) — с саркомами Юинга, 4 (4,9%) — с рабдомиосаркомами (РМС) мягких

тканей, 4 (4,9%) — с гепатобластомами, 3 (3,7%) — с нейробластомами заднего средостения, 3 (3,7%) — с ретинобластомами, 2 (2,5%) — с РМС органной принадлежности, 2 (2,5%) — с раком щитовидной железы, 1 (1,2%) — с дерматофибросаркомой, 1 (1,2%) — с эмбриональным раком левого яичка, 1 (1,2%) — с почечно-клеточным

Таблица 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения (0–17 лет) по данным ежегодных отчетов Министерства здравоохранения анализируемого региона и госпитального регистра Республиканской детской клинической больницы

Показатель	Годы				
	2011	2012	2013	2014	2015
Численность, человек	241 197	242 185	243 103	246 123	249 685
Заболеваемость, человек	9,2	9,5	6,1	12,9	8,4
Количество первичных пациентов, человек:					
с гемобластомами	22	23	15	32	21
с опухолями головного мозга	10	13	7	19	13
с опухолями головного мозга	3	0	1	2	0
с прочими солидными опухолями	9	7	5	8	7
Число умерших, человек	8	5	10	6	6

Таблица 2. Оснащение отделения онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы Приволжского федерального округа в соответствии с рекомендациями Приложения № 6 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г.

Оснащение	В наличии	Рекомендации Приложения № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Общее количество коек	35	-	-
Количество коек для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями	30	-	-
Количество функциональных кроватей для детей грудного возраста	1	35	Не соответствует
Количество кроватей с подогревом или матрасов для обогрева	0	0	Не соответствует
Количество противопролежневых матрасов	0	0	Не соответствует
Количество пеленальных столов	0	1 на 5 коек	Не соответствует
Количество прикроватных столиков	35	35	Соответствует
Количество прикроватных тумб	35	35	Соответствует
Количество передвижных аппаратов для ультразвуковых исследований с датчиком	0	1	Не соответствует
Количество вакуумных электроотсосов	2	1 на 5 коек	Не соответствует
Количество аппаратов искусственной вентиляции легких	0	2	Не соответствует
Количество мешков Амбу	2	2	Соответствует
Количество переносных наборов для реанимации	1	1	Соответствует
Количество мобильных реанимационных тележек	1	1	Соответствует
Количество бестеневых ламп в перевязочных	1	1	Соответствует
Количество инфузоматов	4	35	Не соответствует
Количество передвижных гепафильтров	0	1 на палату	Не соответствует
Количество передвижных рентгеновских аппаратов	0	1	Не соответствует
Количество тромбиксеров	1	1	Соответствует
Количество кислородных подводок к кроватям	14	35	Не соответствует
Количество стетофонендоскопов	1	1 на 1 врача	Соответствует
Количество термометров	35	35	Соответствует

Таблица 3. Штатное расписание отделения онкологии и гематологии Республиканской детской клинической больницы Приволжского федерального округа в соответствии с рекомендациями Приложения № 5 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г.

Штатная единица	В штате	Рекомендации Приложения № 5	Соответствие рекомендациям Приложения № 5
Заведующий отделением	1	1	Соответствует
Врач-детский онколог	0	1 на 6 коек	Не соответствует
Врач-психотерапевт	1*	0,5 на 18 коек	Не соответствует
Врач по лечебной физкультуре	1*	0,5 на 18 коек	Не соответствует
Старшая медицинская сестра	1	1	Соответствует
Медицинская сестра палатная	10	6 на 6 коек	Не соответствует
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	0	4,75 на 6 коек	Не соответствует
Медицинская сестра перевязочной	2	1	Соответствует
Сестра-хозяйка	1	1	Соответствует
Санитарка буфетной	2	2	Не соответствует
Санитарка-ваннщица	0	1	Не соответствует
Воспитатель	0	0	Не соответствует
Санитарка	4	4	Соответствует
Врач-трансфузиолог	1*	1 на 6 коек	Не соответствует

Примечание. * — данные специалисты не входят в штат отделения.

Таблица 4. Численность и заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения (0–17 лет) по результатам аудита в Республиканской детской клинической больнице Приволжского федерального округа

Показатель	Годы				
	2011	2012	2013	2014	2015
Заболеваемость	17	10,3	8,2	15	9,2
Количество первичных пациентов / солидные опухоли (за исключением опухолей головного мозга)	41/28	25/12	20/13	37/18	23/10
Из них самостоятельно обратились в федеральные медицинские учреждения (%)	0	3 (12)	2 (15)	1 (5,4)	1 (8,7)
Количество неучтенных пациентов (%)	19 (46,3)	2 (8)	5 (25)	5 (13,5)	2 (8,7)

раком, 1 (1,2%) — с аденокарциномой левого легкого, 1 (1,2%) — со злокачественной тимомой.

Пациентов с I стадией заболевания было 2 (2,5%), со II — 29 (35,8%), с III — 16 (19,7%), с IV — 34 (42%).

Из 27 пациентов с нефробластомами 15 (55,6%) имели правостороннюю локализацию опухолевого процесса, 12 (44,4%) — левостороннюю.

Пациентов с саркомами костей и мягких тканей было 17/81 (21%), из них 7/17 (41,2%) пациентов с остеосаркомами, 5/17 (29,4%) — с саркомой Юинга, 4/17 (23,5%) — с РМС, 1/17 (5,6%) — с дерматофибросаркомой. Таким образом, пациентов с костными саркомами было 12/81 (14,8%), с мягкоткаными — 5/81 (6,2%).

Из 3 пациентов с ретинобластомами у 2 (66,7%) было отмечено правостороннее поражение, у 1 (33,3%) — билатеральное.

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

Наиболее часто манифестация заболеваний начиналась с болевого синдрома, что было харак-

терно для 42 (51,9%) пациентов. У 34 (42%) пациентов также отмечались температурные реакции в виде субфебрилитета. Потеря веса наблюдалась в 12 (14,8%) случаях. У 28 (34,6%) пациентов с опухолями внешних локализаций причиной обращения к врачу послужило визуальное обнаружение опухолей, у 17 (21%) отмечалось сочетание описанных выше симптомов.

При появлении первых признаков заболевания 71 (87,6%) пациент обратился к участковому педиатру по месту жительства, после чего они были направлены на дообследование в детскую областную больницу. Еще 10 (12,3%) пациентов при появлении первых признаков заболеваний обратились непосредственно в поликлиническое отделение больницы. Из анализируемой группы в областной детской больнице диагностические исследования, а также специализированная и симптоматическая помощь были оказаны 64 (79%) пациентам.

Во время профилактических медицинских осмотров злокачественное новообразование не было заподозрено ни у одного пациента.

Среднее время от момента появления первых симптомов заболевания до дня обращения составило 4 дня (мин. 1, макс. 7 дней), до верификации диагноза и начала специализированного лечения — 8 дней (мин. 5, макс. 11). Такие сроки объясняются временем, затрачиваемым на гистологическую верификацию диагноза, и укладываются в допустимые нормы; они также характерны для большинства лечебных учреждений, в том числе для клиник федерального подчинения.

Все пациенты прошли обследование практически в полном объеме на базе специализированного отделения, за исключением исследования методом магнитно-резонансной томографии, иммуногистохимических исследований, а также лучевой терапии, которые выполнялись в других клиниках региона. Гистологические исследования проводились в патологоанатомическом отделении детской больницы и пересматривались специалистами федеральных научно-исследовательских институтов. Некоторые виды исследований, например сцинтиграфия костей и мягких тканей, позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией, выполнялись только в федеральных центрах.

Химиотерапевтическое лечение в условиях отделения получили 58 (71,6%) пациентов, симптоматическое (коррекция показателей крови, терапия фебрильной нейтропении) — 36 (44,4%).

Хирургический этап лечения 44 пациентам был выполнен на базе федеральных научно-исследовательских институтов. Вместе с тем в отделении при большинстве опухолей выполняются открытые биопсии и несложные операции.

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

280, общее количество койко-дней — 4821, средняя продолжительность госпитализации — 17,2 койко-дня (табл. 5).

Все пациенты получали лечение за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования.

ФКР по лечению соответствующих нозологий были выполнены в полном объеме 24 (29,6%) пациентам, незамедлительно самостоятельно обратившимся за медицинской помощью в федеральные научно-исследовательские институты, после того как по месту жительства у них были заподозрены злокачественные новообразования.

Из группы пациентов (57; 70,4%), которым диагностика и лечение были начаты в условиях профильного отделения детской областной больницы, ФКР в полном объеме были выполнены 45 (55,6%). В 12 (14,8%) случаях протоколы лечения были нарушены, что объяснялось ошибочной терапевтической тактикой: выполнением диагностических исследований не в полном объеме (у 4 пациентов), выполнением хирургических этапов лечения в недостаточном объеме (у 6), несоблюдением сроков и последовательности этапов лечения (у 2).

Таким образом, ФКР в полном объеме были выполнены 69 (85,2%) пациентам. У 12 (14,8%) пациентов были выявлены нарушения принятых протоколов лечения.

Случаев избыточности лечения (полипрагмазии) не отмечено.

В настоящее время из анализируемой группы живы 56 (69,1%) пациентов, из них 39 (69,6%) достигли ремиссии, 17 (30,4%) продолжают лечение; от прогрессирования основного заболевания умерли 12 (14,8%) пациентов; 13 (16%) выбыли из наблюдения.

Таблица 5. Количество госпитализаций / койко-дней при лечении пациентов в Республиканской детской клинической больнице Приволжского федерального округа

Нозологии (количество пациентов)	Общее количество госпитализаций	Общее количество к/д	Среднее количество к/д за госпитализацию
Нефробластома (27)	76	1201	15,8
Забрюшинная нейробластома (19)	40	443	11
Остеосаркома (7)	11	203	18,4
Саркома Юинга (5)	24	576	24
Рабдомиосаркома мягких тканей (4)	15	392	26,1
Гепатобластома (4)	31	607	19,6
Нейробластома заднего средостения (3)	18	258	14,3
Ретинобластома (3)	22	311	14,1
Рабдомиосаркома органной принадлежности (2)	16	353	22
Рак щитовидной железы (2)	2	25	12,5
Дерматофибросаркома (1)	7	203	29
Эмбриональный рак яичка (1)	8	86	10,8
Почечно-клеточный рак (1)	4	48	12
Аденокарцинома легкого (1)	3	31	10,4
Злокачественная тимома (1)	3	84	28
Все нозологии	280	4821	17,2

Примечание. к/д — койко-день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016) определяет КМП как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» (ст. 2, п. 21) [3].

Закономерно, что повышение КМП требует регулярного и систематического контроля. В Постановлении Правительства РФ от 16.04.2012 г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности» отмечено, что для медицинского учреждения обязательно «наличие внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, соблюдение установленного порядка осуществления контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [4].

Для этих целей закономерно использовать стандарты МС ИСО-9000 (Системы менеджмента качества) [5, 6]. В основу данных стандартов, как отмечает Н.В. Михайлова, положены следующие принципы: ориентация на пациента и лидерство руководителя; системный подход к менеджменту и т.д. [7]. Цель данного стандарта — удовлетворение потребностей потребителя (пациента) и других заинтересованных сторон. Повышение КМП основано на следующих этапах: обучение медицинского персонала, анализ исходного состояния системы менеджмента качества (СМК), разработка документации по совершенствованию СМК (порядок работы различных структур медицинского учреждения и персонала), подготовка группы внутреннего аудита и внедрение документации [8].

В.А. Смянов с соавт. предлагают медико-социальную модель управления КМП, включающую условно-постоянную (нормативно-правовая база, создание благоприятной среды в медицинском учреждении, мотивация сотрудников) и условно-переменную (планирование аудита и его проведение, корректирующие мероприятия) составляющую [9]. Данная модель способствует созданию обратной связи между поставщиками и потребителями медицинских услуг, что в свою очередь показывает реакцию пациента на оказанную медицинскую помощь. По мнению авторов, предложенная модель позволяет выявлять существующие и потенциальные риски, а также разрабатывать и внедрять мероприятия по их устранению.

Н.Ю. Трифонова с соавт. отмечают, что «составляющими мониторинга деятельности по контролю КМП являются постоянное наблюдение, анализ, оценка и прогнозирование результатов деятельности по контролю и надзору за КМП». При этом важнейшим принципом управления процессом

оказания медицинской помощи является ориентация на потребителя, как внешнего (пациент), так и внутреннего (медицинский персонал), что в свою очередь требует оптимизации структуры оказания медицинской помощи [10].

В связи с вышеизложенным, вполне обоснованно рекомендовать учреждениям, оказывающим медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, регулярно проводить внутренний аудит контроля КМП, поскольку это представляет собой не только функцию внутреннего контроля, но и инструмент для выявления путей улучшения КМП в медицинских учреждениях.

Проанализируем данные заболеваемости детей со злокачественными новообразованиями в возрасте 0–17 лет в рассматриваемом регионе. Как было отмечено выше, этот показатель имеет значительные колебания (см. табл. 1). Согласно данным ежегодного отчета Министерства здравоохранения анализируемой области, в 2011 г. выявлено 22 первичных пациента, в 2012 — 23, в 2013 — 15, в 2014 — 32, в 2015 — 21. В ходе аудита установлены следующие показатели: 81 пациент с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга) за 5 лет, то есть порядка 250 с учетом пациентов с гемобластомами и опухолями головного мозга (см. табл. 4; рис.). Выявленные тенденции роста характерны и для других регионов Российской Федерации, что объясняется совершенствованием методов диагностики заболеваний данной группы. Динамика изменения данного показателя характерна и для других регионов Приволжского федерального округа: отмечается увеличение средней заболеваемости в федеральном округе — с 12,6 в 2013 г. до 14,6 в 2015 [11]. Нетрудно рассчитать, что при численности детского населения порядка 250 тыс. человек ежегодное число первичных пациентов в регионе составляет 30, что соответствует 150 пациентам за 5 лет.

Ограниченный кадровый состав отделения в настоящее время накладывает известные ограничения на максимально эффективное использование имеющихся мощностей, что делает целесообразным и обоснованным увеличение числа врачей детских онкологов, а также среднего медицинского персонала (в соответствии с рекомендациями Приложения № 5) [1].

На распространенных стадиях было выявлено 61,7% заболеваний. Такой высокий процент характерен для большинства субъектов Российской Федерации и свидетельствует о необходимости повышения онкологической настороженности врачей первичного звена (участковых педиатров), в том числе во время ежегодных профилактических осмотров.

Выявленные нарушения протоколов лечения подтверждают необходимость внедрения клинических рекомендаций, содержащих в том числе критерии качества оказания медицинской помощи [12].

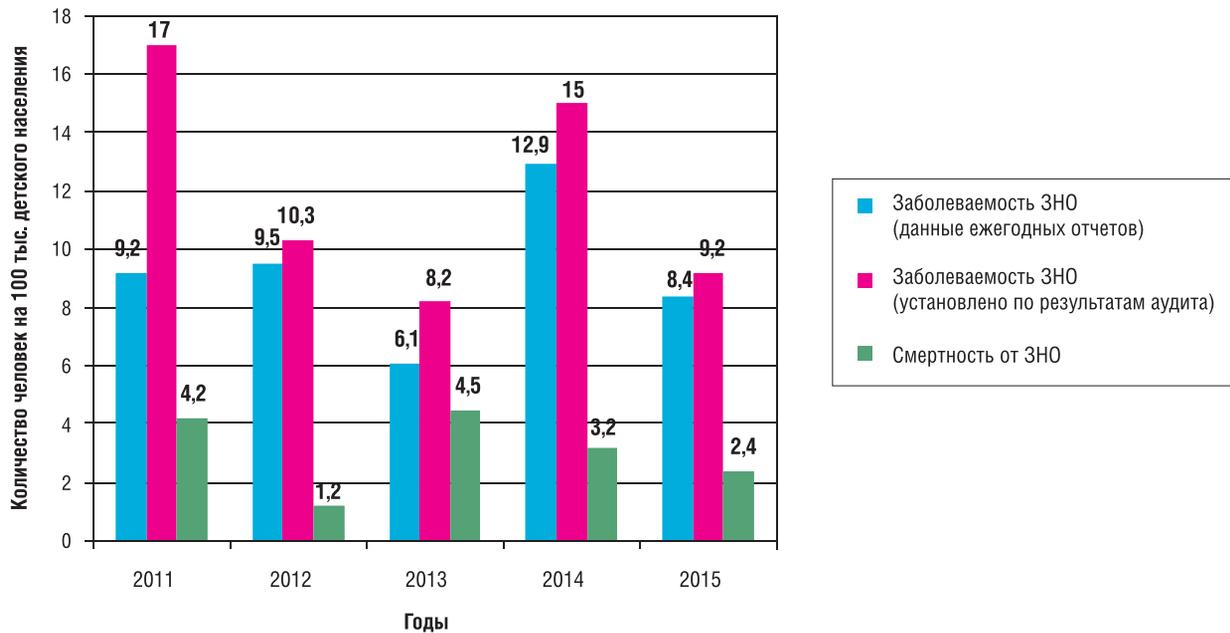


Рис. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) среди детского населения в Приволжском федеральном округе

Примечание. Данные на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет.

ВЫВОДЫ

В соответствии с вышеизложенным можем утверждать, что проведение в условиях анализируемого отделения большинства химиотерапевтических этапов лечения (за исключением высокодозной полихимиотерапии) является оптимальным с точки зрения разумного использования имеющихся трудовых и материальных ресурсов, а также маршрутизации пациентов.

Проведение в областной больнице сложных, органосохраняющих операций является нецелесообразным в силу отсутствия в регионе опытных

специалистов, подготовка которых невозможна по причине незначительного количества первичных пациентов.

Представляется целесообразным обучение дополнительного количества врачей по специальности «детская онкология», что позволит эффективнее использовать имеющиеся коечные мощности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология». [Decree of the Ministry of Health care of the Russian Federation № 560n dated 31 October 2012 (v redaktsii Prikaza Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 02.09.2013 g. № 608n) «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu «detskaya onkologiya». (In Russ).] Доступно по <http://base.garant.ru/70346920>. Ссылка активна на 13.02.2017.
2. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №2 — С. 67–79. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Turabov IA. The results of the external audit of medical care for children with cancer in one of the regions of the Russian Federation. *Oncopediatrics*. 2016;3(2):67–79. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i2.1540.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016). [Federal law № 323-FZ dated 21.11.2011 (red. ot 29.12.2015) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» (In Russ).] Доступно по http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_121895. Ссылка активна на 13.02.2017.
4. Постановление Правительства РФ от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности». [Decree of the Government of the Russian Federation dated 16.04.2012 № 291 «O litsenzirovani meditsinskoi deyatel'nosti». (In Russ).]
5. ГОСТ Р ИСО 9000-2008. Системы менеджмента качества: основные положения и словарь. [GOST R ISO 9000-2008. *Sistemy menedzhmenta kachestva: osnovnye polozheniya i slovar'*. (In Russ).]

6. ГОСТ Р ИСО 19011-2003. *Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества и систем экологического менеджмента*. [GOST R ISO 19011-2003. *Rukovodyashchie ukazaniya po auditu sistem menedzhmenta kachestva i sistem ekologicheskogo menedzhmenta*. (In Russ).]
7. Михайлова Н.В. Методология обеспечения и управления качеством медицинской помощи в соответствии с международными стандартами ИСО серии 9000 // *Вестник Росздравнадзора*. — 2010. — №3 — С. 19–27. [Mikhailova NV. Metodologiya obespecheniya i upravleniya kachestvom meditsinskoj pomoshchi v sootvetstvii s mezhdunarodnymi standartami ISO serii 9000. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010;(3):19–27. (In Russ).]
8. Криштопа Б.П., Горачук В.В. Организация внутреннего аудита в системе контроля качества медицинской помощи // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. — 2014. — Т. 25. — №4 — С. 163–168. [Krishtopa BP, Horachuk VV. Organization of internal audit in the quality control system of health care facilities. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;25(4):163–168. (In Russ).]
9. Смянов В.А., Тарасенко С.В., Смянова О.И., Демихова Н.В. Медико-социальная модель управления качеством медицинской помощи на уровне учреждения здравоохранения // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. — 2014. — Т.27. — №18 — С. 178–182. [Smeyanov VA, Tarasenko SV, Smeyanova OI, Demikhova NV. Medical and social model of management of health care quality for health care institution. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;27(18):178–182. (In Russ).]
10. Трифонова Н.Ю., Плавунов Н.Ф., Бойко Ю.П., Галь И.Г. Принципы управления качеством медицинской помощи // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2015. — Т.59. — №2 — С. 4–7. [Trifonova NYu, Plavunov NF, Boyko YuP, Gal' IG. The principles of quality management in medical care. *Zdravookhr Ross Fed*. 2015;59(2):4–7. (In Russ).]
11. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионе № 1 Приволжского федерального округа: результаты внешнего аудита // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №4 — С. 254–260. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Organization of medical care for children with cancer in the Region № 1 in the Volga Federal District: the results of external audit. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):254–260. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1628.
12. Омеляновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №4 — С. 297–301. [Omelianovskij VV, Gelezniakova IA, Sukhorukikh OA, et al. Clinical guidelines and quality criteria: role in quality improvement of health care for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):297–301. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru, **SPIN-код:** 7652-0122, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Байбарина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1681

Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

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

Молекулярные маркеры ангиогенеза как основание к использованию VEGF-блокады при локализованных формах саркомы Юинга

Обоснование. Около 2/3 пациентов с локализованными формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) успешно излечиваются на сегодняшний день, однако в остальных случаях развивается резистентность к базисным схемам системной терапии. До 30–35% пациентов с локализованной формой саркомы Юинга (СЮ) имеют резистентность к базисным схемам системной терапии и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы показали возможность прогнозирования таких пациентов посредством маркеров ангиогенеза — экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли перед началом лечения. **Целью** настоящего исследования было использование анти-VEGF терапии для интенсификации лечения пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом заболевания. **Методы.** В исследование включены 123 пациента (29 в основной группе и 94 в контрольной) детского возраста с локализованными формами СЮ. Для пациентов основной группы с 2011 г. в проспективном режиме определялись маркеры ангиогенеза, и при неблагоприятном прогнозе стандартный терапевтический план интенсифицировали посредством использования препарата бевацизумаба. **Результаты.** Для основной группы констатированы лучшие показатели 5-летней бессобытийной (82,8 против 60,1%; $p < 0,05$), общей выживаемости (84,4 против 64,8%; $p < 0,05$) и кумулятивной частоты рецидива (13,8 против 37,1%; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась (контрольная группа). **Заключение.** Антиангиогенная терапия, примененная персонально для случаев с прогнозируемой на основании молекулярных маркеров ангиогенеза химиорезистентностью новообразования, позволяет улучшить показатели выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, прогностические маркеры, ангиогенез, диагностика и лечение.
(Для цитирования: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Молекулярные маркеры ангиогенеза как основание к использованию VEGF-блокады при локализованных формах саркомы Юинга. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):25–30. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1681)

25

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «опухоль семейства саркомы Юинга» объединяет классическую костную саркому Юинга (СЮ), экстраскелетную СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль. Все эти саркомы происходят из общего мезенхимального источника, имеют общие генетические поломки и являются высокоагрессивными новообразованиями с высоким потенциалом развития и метастазирования [1–4]. Локализованные (неметастатические) формы составляют более 70% всех СЮ, но около 1/3 случаев демонстрируют резистентность опухоли, несмотря на использование различных вариантов полихимиотерапии на протяжении последних десятилетий [5, 6]. Классические клинические характеристики (пол, возраст, локализация и размер опухоли, уровень лактатдегидрогеназы и др.)

представлены широким диапазоном параметров и не используются в актуальных клинических протоколах для стратификации плана инициальной терапии [7, 8]. Молекулярные маркеры неопластического процесса на сегодняшний день рассматриваются в качестве как прогностических факторов, так и объектов целевой (таргетной) терапии. Ангиогенез — процесс формирования опухоли собственной сосудистой сети — является абсолютным условием развития и распространения новообразования [9, 10]. Ранее мы установили [11], что уровень маркеров ангиогенеза [экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов VEGFA165/VEGFA189] в ткани опухоли перед началом лечения позволяют дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исхода заболевания.

Целью настоящего исследования была интенсификация лечения пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом заболевания посредством блокады ангиогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 123 пациента с локализованными опухолями семейства СЮ, которые с 1999 по 2015 г. проходили диагностический комплекс и получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Республики Беларусь [12]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения. Изучался материал первичной опухоли, полученный в результате диагностического оперативного вмешательства (биопсии) до начала специального лечения. Пациенты, получавшие противоопухолевое лечение до взятия образца ткани, были исключены из исследования. Критерием включения пациента в исследование было гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое подтверждение диагноза. Контрольную

группу составили пациенты ($n=94$) с локализованными формами СЮ, лечившиеся в РНПЦ ДОГИ с 1999 по 2010 г.; 29 пациентов основной группы получали лечение в период с 2011 по 2015 г. Всем пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия). Режим химиотерапии в контрольной группе предусматривал использование винкристина, доксорубина, ифосфамида, циклофосфамида, этопозиды, актиномицина D, бусульфана, мелфалана [10]. Для пациентов основной группы режим химиотерапии включал четырехкомпонентные блоки индукции (винкрестин, доксорубин, ифосфамид и этопозид); консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкрестин, ифосфамид, актиномицин D) [10]. При постановке диагноза пациентам основной группы уровень экспрессии мРНК *TFPI2* и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) ранее нами был определен уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* — $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 — $\leq 1,0$ в ткани опу-

L. Kisialeu, T. Savitskaia, O. Aleinikova

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

Molecular Markers of Angiogenesis As A Basis for the Use of VEGF Blockade in Patients with Localized Ewing's Sarcoma

Background. Chemoresistance to modern basic regimens of therapy is observed in nearly 30–35% of patients with localized (non-metastatic) Ewing's sarcoma. Earlier we have established the possibility to predict poor outcomes basing on mRNA expression levels of both *TFPI2* (tissue factor pathway inhibitor) and VEGFA165/VEGFA189 (vascular endothelial growth factor isoforms) ratio in pretreatment tumor tissue. **Objective** of the study was to administer anti VEGF therapy for treatment enhancement in patients with poor prognosis based on angiogenesis markers. **Methods.** The study enrolled 123 patients with localized ES (29 were included in the main group, 94 — in control group). Angiogenesis markers were determined in the patients of the main group at the stage of initial diagnosis; when the patients with poor prognosis were revealed the standard therapeutic plan was strengthened through bevacizumab (VEGF inhibitor). **Results.** 5-year event-free survival rate (82.8% vs 60.1%; $p<0.05$), overall survival rate (84.4% vs 64.8%; $p<0.05$), and cumulative incidence of recurrence (13.8% vs 37.1%; $p<0.05$) were better for the main group compared with the patients to whom this technology has not been applied (control group). **Conclusion.** The individual use of VEGF blockade in cases with predicted chemoresistance (based on molecular angiogenesis markers) can improve 5-year survival rate in pediatric patients with non-metastatic Ewing's sarcoma. Anti-angiogenic therapy may be effective in patients with poor prognosis (based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue).

Key words: angiogenesis, pediatric patients, Ewing's sarcoma, diagnosis and management, prognostic markers, VEGF blockade.

(For citation: Kisialeu L., Savitskaia T., Aleinikova O. Molecular Markers of Angiogenesis As A Basis for the Use of VEGF Blockade in Patients with Localized Ewing's Sarcoma. *Onkopediatria*. 2017;4(1):25–30. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1681)

холи перед началом терапии [11]. В случае наличия МКНП стандартная терапия была усилена посредством препарата бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в день первый каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенная терапия не проводилась. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Молекулярно-биологические методы

Образцы тканей были получены непосредственно во время операции, немедленно доставлены и заморожены в жидком азоте. Использовался гомогенизатор Retsch (XX, Германия). Для приготовления РНК (методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, xx, Германия) согласно инструкции производителя. Количественные показатели концентрации РНК оценивались посредством спектрофотометрии. Тотальную РНК (1,5 мкг) из ткани конвертировали в первую цепь ДНК с использованием случайного праймера (0,3 мкг) и обратной транскриптазы 200 U мышиного вируса лейкемии (Moloney murine leukemia virus, M-MLV; Promega, XX, США).

Три гена — *VEGFA165*, *VEGFA189* и *TFPI2* — были исследованы в оригинальных образцах. В качестве внутреннего контрольного гена использовалась глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (*GAPDH*). Количественное определение генов осуществлялось посредством использования метода флуоресценции в режиме реального времени (TaqMan, Applied Biosystems, США).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени для изучаемых генов проводилась с использованием коммерческих систем (TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems, Foster City, Калифорния, США) в соответствии с протоколом производителя на оборудовании Icyler (Bio-Rad, Hercules, Калифорния, США). Относительные величины мРНК генов в образцах рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной общей РНК. Значения исследованных показателей представлены в виде относительных величин. В качестве внутреннего контроля использовали ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась при помощи U-критерия Манна–Уитни, сравнение в группах по индивидуальным параметрам — с помощью

критерия Пирсона χ_2 . Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера. Различия в выживаемости оценивались с использованием логрангового теста. Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам основной группы с локализованными формами СЮ при инициальной диагностике в проспективном режиме определялся уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли.

Результаты экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли проспективной группы пациентов с локализованными формами СЮ представлены на рис. 1.

Как представлено на рис. 1, 14/29 (48,3%) пациентов оказались вне области МКНП: у них констатирован благоприятный исход заболевания (все пациенты живы без событий) после проведения стандартной системной терапии; 15/29 (51,7%) перед началом системной терапии были локализованы в область МКНП: для них лечение было интенсифицировано посредством антиангиогенной терапии. Отрицательные события и неблагоприятный исход заболевания (4 рецидива, 1 токсическая смерть) констатированы только у пациентов, локализованных в область МКНП. На момент анализа 1 пациент с рецидивом жив и находится во второй ремиссии.

Были оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР у пациентов в зависимости от наличия МКНП.

Показатель 5-летней БСВ пациентов без МКНП составил 100%, с наличием МКНП — 66,7%. Пятилетняя БСВ пациентов объединенной когорты составила 82,8%.

Показатель 5-летней ОВ пациентов без МКНП составил 100%, с наличием МКНП — 70,0%.

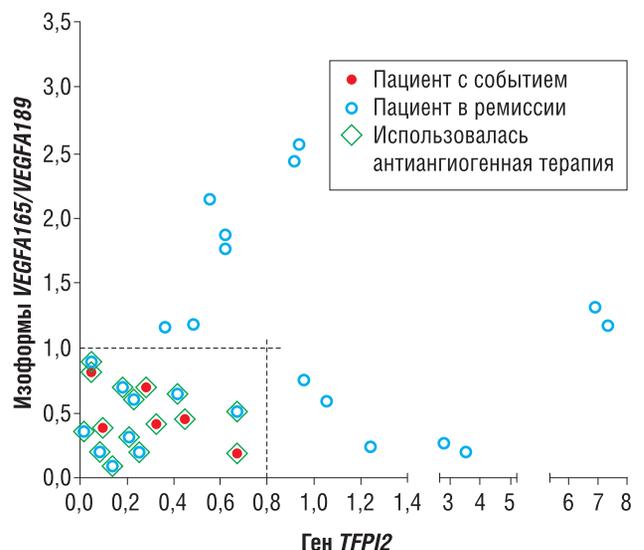


Рис. 1. Экспрессия мРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* у пациентов с локализованными формами саркомы Юинга в зависимости от клинического исхода заболевания

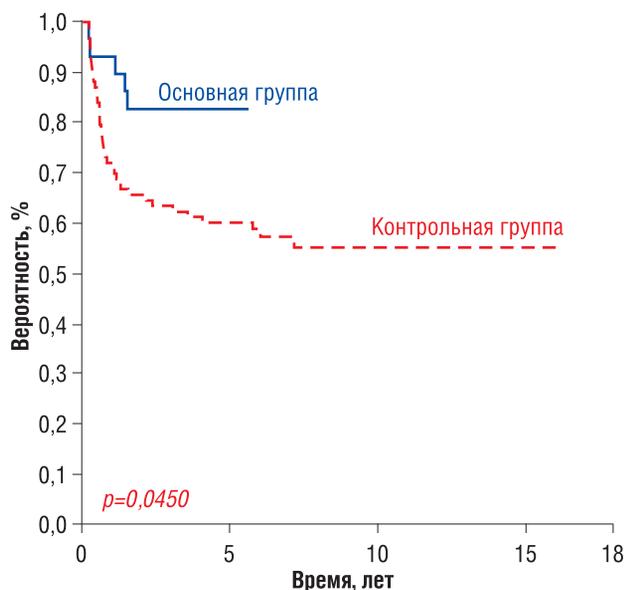


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов основной и контрольной группы

Примечание. Основная группа ($n=29$): 24 без события [$82,8 \pm 7,0\%$]; контрольная группа ($n=94$): 54 без события [$55,5 \pm 5,4\%$], на отсечке 5 лет [$60,1 \pm 5,1\%$].

Показатель 5-летней ОВ пациентов объединенной когорты достиг 84,4%.

Показатель КЧР за 5-летний период наблюдения пациентов без МКНП составил 0%, с наличием МКНП — 26,7%. Показатель КЧР всех пациентов объединенной когорты составил 13,8%.

Далее мы сравнили показатели БСВ, ОВ и КЧР у пациентов с локализованными формами опухолей семейства СЮ до (контрольная группа) и после (основная группа) использования стратегии VEGF-блокады в зависимости от уровня молекулярных маркеров ангиогенеза. Показатели 5-летней БСВ пациентов основной и контрольной группы представлены на рис. 2.

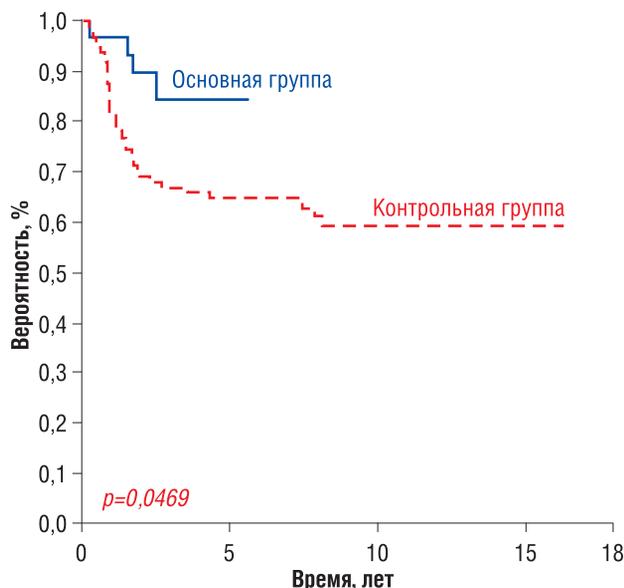


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов основной и контрольной группы

Примечание. Основная группа ($n=29$): 25 живы [$84,4 \pm 7,0\%$]; контрольная группа ($n=94$): 58 живы [$59,3 \pm 5,5\%$], на отсечке 5 лет [$64,8 \pm 4,9\%$].

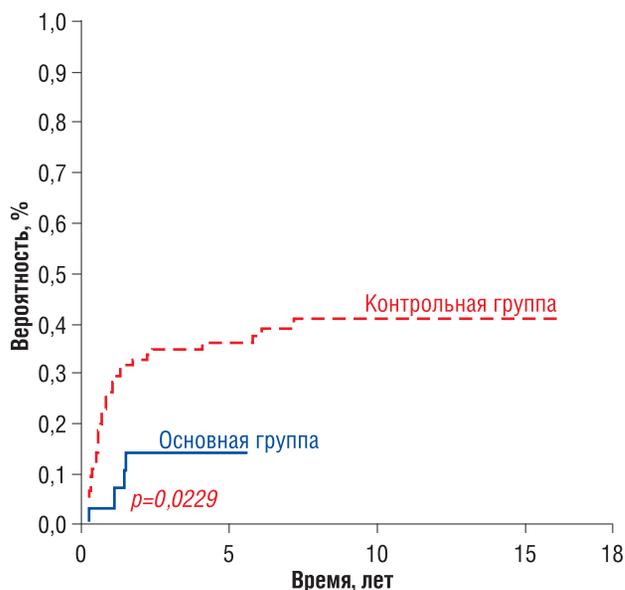


Рис. 4. Кумулятивная частота рецидива пациентов основной и контрольной группы

Примечание. Основная группа ($n=29$): 4 рецидива [$13,8 \pm 6,5\%$]; контрольная группа ($n=94$): 38 рецидивов [$42,4 \pm 5,4\%$], на отсечке 5 лет [$37,1 \pm 5,1\%$].

Как представлено на рис. 2, показатель 5-летней БСВ основной группы составил 82,8%, у пациентов контрольной группы — 60,1% ($p < 0,05$).

Показатели 5-летней ОВ пациентов основной и контрольной группы представлены на рис. 3.

Как представлено на рис. 3, показатель 5-летней ОВ основной группы составил 84,4%, у пациентов контрольной группы — 64,8% ($p < 0,05$).

Показатели КЧР пациентов основной и контрольной группы за 5-летний период наблюдения представлены на рис. 4.

Как представлено на рис. 4, показатель КЧР за 5-летний период наблюдения основной группы составил 13,8%, у пациентов контрольной группы — 37,1% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты демонстрируют возможность персональной интенсификации терапии пациентов с локализованными формами СЮ. На сегодняшний день около 1/3 пациентов с локализованными формами СЮ имеют химиорезистентность опухоли и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы установили маркеры ангиогенеза, которые позволяют на этапе инициальной диагностики прогнозировать случаи с неблагоприятным ответом опухоли на системную терапию [11]. Для таких пациентов лечение в проспективном режиме было интенсифицировано посредством антиангиогенной терапии.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [13, 14]. В качестве первого опыта для СЮ североамериканские исследователи из Детской онкологической группы (Children's Oncology

Group, COG) использовали метрономную антиангиогенную терапию: винбластин и цеелекоксиб совместно с базовой схемой [15, 16]. В настоящий момент в Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки проводятся несколько исследований эффективности блокады ангиогенеза при СЮ [16, 17]. В одном из них с 2007 г. американские исследователи предложили использовать бевацизумаб в режиме рандомизации вместе со стандартной химиотерапевтической схемой для пациентов, рефрактерных к индукционной полихимиотерапии (№ протокола NCT00516295) [16]. Кооперативная мультицентровая группа, организованная в 2008 г. в странах Западной Европы (Франция, Нидерланды, Италия, Великобритания), также основной своей целью заявляет оценку эффективности применения ингибитора роста сосудов опухоли — бевацизумаба, но уже в первую линию лечения для детей от 2 до 17 лет с первичными метастатическими формами СЮ (№ протокола NCT00643565) [16].

В нашем исследовании бевацизумаб дополнил стандартную цитостатическую терапию пациентов с локализованными формами СЮ, у которых был спрогнозирован высокий риск возврата заболевания на основании уровней маркеров ангиогенеза в опухолевой ткани перед началом лечения. Для пациентов (51,7%), которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания, стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством блокады ангиогенеза препаратом бевацизумаб. Пятилетняя БСВ для них составила 66,7%. БСВ пациентов (48,3%), у которых был спрогнозирован

благоприятный исход, была 100%. Пятилетняя ОВ пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом была 100%. Показатель 5-летней ОВ пациентов с неблагоприятным исходом, для которых была применена VEGF-блокада, составил 70,0%.

У всей когорты пациентов с локализованной СЮ, для которой осуществлялась VEGF-блокада на основании уровня маркеров ангиогенеза, констатированы лучшие показатели 5-летней БСВ (82,8 против 60,1%; $p < 0,05$), ОВ (84,4 против 64,8%; $p < 0,05$) и КЧР (13,8 против 37,1%; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась.

На основании представленных результатов продемонстрировано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна при персональном назначении пациентам с прогнозируемым (на основании уровня маркеров ангиогенеза в ткани опухоли) неблагоприятным исходом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VEGF-блокада, примененная персонально для случаев с прогнозируемым на основании молекулярных маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом, позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Петрович С.В., Алейникова О.В., Лапотентова Е.С., и др. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС*. — 2004. — №1 — С. 3–11. [Petrovich SV, Aleinikova OV, Lapotentova ES, et al. Osobennosti zaboлеваemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami detei pervogo goda zhizni v Respublike Belarus'. *Mediko-biologicheskie aspekty аварии na Chernobyl'skoi AES*. 2004;(1):3–11. (In Russ).]
- Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // *Онкопедиатрия*. — 2014. — Т.1. — №1 — С. 7–12. [Men TC, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Oncopediatrics*. 2014;1(1):7–12. (In Russ).]
- Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer*. 2004;40(1):73–83. doi: 10.1016/j.ejca.2003.08.022.
- Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy — a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):894–900. doi: 10.1002/pbc.21233.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2536–2541. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- Padhye B, McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. *Cancer Forum*. 2010;34(3):131–137.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4385–4393. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720.

8. Scotlandi K, Remondini D, Castellani G, et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2209–2216. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2542.
9. Ordóñez JL, Osuna D, Herrero D, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? *Cancer Res*. 2009;69(18):7140–7150. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4041.
10. Киселёв Л.П., Алейникова О.В. Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №3 — С. 182–187. [Kisialeu L, Aleinikova O. Ewing's sarcoma family tumors in the Republic of Belarus: fifteen-year survival rate in 115 pediatric patients with localized disease. *Onkopediatria*. 2016;3(3):182–187. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i3.1596.
11. Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Липай Н.В., Алейникова О.В. TFPI2, VEGFA165 и VEGFA189 как независимые факторы прогноза локализованных форм саркомы Юинга // *Онкологический журнал*. — 2016. — Т.10. — №1 — С. 93–100. [Kisialeu L, Savitskaia T, Lipay N, Aleinikova O. TFPI2, VEGFA165 and VEGFA189 as independent prognostic factors for localized forms of Ewing's sarcoma. *Onkologicheskii zhurnal*. 2016;10(1):93–100. (In Russ).]
12. Петрович С.В., Алейникова О.В., Шумихина Т.П., и др. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в Республике Беларусь // *Вопросы онкологии*. — 2002. — Т.48. — №3 — С. 301–305. [Petrovich S, Aleinikova O, Shumikhina T. [Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. *Vopr Onkol*. 2002;48(3):301–305. (In Russ).]
13. Schaefer KL, Eisenacher M, Braun Y, et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44(5):699–709. doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.020.
14. Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, et al. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;98(6):2137–2146. doi: 10.1152/jappphysiol.01402.2004.
15. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):399–405. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9230.
16. DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. *Cancer*. 2010;116(3):749–757. doi: 10.1002/cncr.24844.
17. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, et al. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1–2):126–140. doi: 10.1007/s11864-009-0104-6.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-40-84, **e-mail:** leonslight@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

Савицкая Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** t.savitskaia@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0761-5254>

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aleinikova2004@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1682

О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков

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

Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионеробластомой

Обоснование. Эстезионеробластома (ЭНБ) — редкая злокачественная опухоль у детей. Целесообразность и эффективность трансназального эндоскопического удаления ЭНБ у детей изучены недостаточно. **Цель исследования:** изучить возможность проведения трансназальных эндоскопических удалений опухоли в комплексном лечении детей с ЭНБ. **Методы.** В исследование включено 11 пациентов с диагнозом ЭНБ, которым проводилось лечение с 2003 по 2016 г. Средний возраст пациентов на момент установки диагноза — 9 лет. Преобладали пациенты с IV стадией заболевания — 8 (72,7%). Первичная опухоль распространялась в орбиту у 5 (45,5%) пациентов, в клетки решетчатого лабиринта — у 9 (81,8%), носоглотку — у 2 (18,2%), крылонебную ямку — у 8 (72,7%). Интракраниальное распространение отмечено в 4 (36,4%) случаях. Лекарственное лечение и лучевую терапию получили 8 (72,7%) пациентов. Полихимиотерапия включала от 6 до 10 курсов химиотерапии с использованием препаратов винкристина, циклофосфана, доксорубицина, карбоплатина. Лучевая терапия выполнена 8 (72,7%), трансназальное эндоскопическое удаление опухоли — 6 (54,5%) пациентам, одному из них удаление опухоли трансназальным доступом осуществлялось дважды. Повторная операция была проведена по поводу рецидива заболевания. У двух пациентов было выполнено только оперативное лечение в монорежиме. **Результаты.** За период наблюдения от 3 мес до 13 лет живы 6 (54,5%) пациентов. Один пациент выбыл из исследования сразу после установления диагноза. Умерли от прогрессии опухоли 4 (36,4%). **Заключение.** Показана эффективность комплексного лечения детей с распространенными стадиями ЭНБ. Перспективность проведения трансназальных эндоскопических удалений опухоли в комплексном лечении детей с ЭНБ требует дальнейшего изучения и определения четких критериев включения в схемы и протоколы терапии детей с ЭНБ.

Ключевые слова: эстезионеробластома, эндоскопическое удаление опухоли, дети, комплексное лечение.

(Для цитирования: Меркулов О.А., Горбунова Т.В., Поляков В.Г. Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионеробластомой. Онкопедиатрия. 2017;4(1):31–42. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1682)

31

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность. Опухоли полости носа, носоглотки, околоносовых пазух у детей составляют не более 5% всех злокачественных опухолей детского возраста. На долю эстезионеробластомы (ЭНБ) в данном анатомическом регионе среди всех злокачественных опухолей головы и шеи приходится 1–6% [1]. Опухоль одинаково часто выявляется у лиц обоего пола. Впервые описание заболевания было опубликовано L. Berger, R. Luc и D. Richard в 1924 г. С этого времени в медицинской литературе описано чуть более 1000 случаев ЭНБ. В отечественной литературе ЭНБ впервые описана в 1966 г. В.В. Быстровой, а в 1979 г. И.Л. Кручинина и В.Г. Поляков впервые описали 4 случая возникновения этой опухоли у детей [2]. Известно, что первый пик заболеваемости ЭНБ приходится на второе десятилетие жизни, но заре-

гистрированные случаи ЭНБ у детей крайне сложно выделить из общего потока сообщений об этом заболевании, поскольку пациенты детского возраста, как правило, учитываются в общей статистике.

Этиопатогенез. В специальной литературе используют такие термины, как эстезионеробластома и ольфакторная нейробластома [1, 3]. ЭНБ исходит из обонятельного нейроэпителия, который способен к регенерации в течение жизни. По морфологической классификации ЭНБ относится к группе синоназальных опухолей с нейроэктодермальной дифференцировкой. По морфологическому строению авторы выделяют 3 типа ЭНБ — собственно эстезионеробластома, эстезионероцитому и эстезионероэпителиому [2, 3]. При микроскопическом исследовании отмечают типичные признаки нейрогенной опухоли, такие как формирование розеток и наличие мембран

с гранулами, похожие на опухоли АПУД-системы* [4]. Для ЭНБ характерны аномалии кариотипа в виде транслокаций t(11;22)(q24;q12). Опухоль типично локализуется в обонятельной зоне — на стенках носовой полости, носоглотке, решетчатом лабиринте. Другие локализации ЭНБ обусловлены дистопированными участками обонятельного эпителия [1, 5, 6].

Клиническая картина. Клиническая картина ЭНБ зависит от локализации и распространенно-

сти опухолевого процесса. Пациенты с ранними симптомами ЭНБ редко попадают в поле зрения онкологов, так как при появлении первых симптомов обращаются к оториноларингологам. При локализации ЭНБ в полости носа опухоль определяется при передней риноскопии в виде плотнoэластического узла красного цвета, занимающего одну половину носа. Ранними и часто нераспознанными симптомами ЭНБ как у детей, так и у взрослых можно считать нарушение обоняния и умеренное затруднение носового дыхания. Как правило, затруднения носового дыхания у детей приписываются острым респираторным вирусным инфекциям, разрастаниям аденоидных вегетаций и т.п. Такой симптом, как нарушение обоняния, вообще редко диагностируется у детей,

* Аббревиатура (АПУД, APUD) образована из первых букв английских слов: Amine (амины), Precursor (предшественники аминов), Uptake (накопление), Decarboxylation (декарбоксилирование). АПУД-система — система клеток, способных к выработке и накоплению биогенных аминов и/или пептидных гормонов и имеющих общее эмбриональное происхождение.

O.A. Merkulov, T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov

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

Transnasal Endoscopic Surgery in Complex Treatment of Esthesioneuroblastoma in Children

Background. Esthesioneuroblastoma (ENB) is a rare malignant tumor in children. The efficacy of transnasal endoscopic removal of the tumor in the treatment of adult patients ENB is not in doubt. However, the possibility of this type of surgical treatment of ENB in children has not been studied sufficiently. **Objective.** To study a possibility of performing transnasal endoscopic surgery in the complex treatment of children with ENB. **Methods.** From 2003 to 2016 the study enrolled 11 patients with diagnosed ENB who were treated at the Institute of Pediatric Oncology. Mean patient age was 9 years at diagnosis. Staging according to the TNM-classification was performed in accordance with the classification of the nasal cavity, ethmoid sinuses, and nasopharynx. Stage I disease was detected in 2 patients, III — in 1 case, IV — in 8 (72.7%) patients. Among anatomical areas of malignancy we determined orbit in 5 cases (45.4%), ethmoid sinuses — 9 (81.8%), nasopharynx — 2 (18%), the pterygopalatine fossa — 8 (72.7%). The intracranial spread was observed in 4 cases (36.4%). 8 patients (72.7%) underwent chemotherapy and radiation therapy. Polychemotherapy included from 6 to 10 courses: Vincristine 1 mg / m² at Day 1 and 8, cyclophosphamide 500 mg / m² at Day 1 and 8, doxorubicin 20 mg / m² at Day 1 and 4, and carboplatin 360 mg / m² at Day 1. Neoadjuvant chemotherapy was administered in 5 (45.5%) patients. Radiation therapy (RT) was performed in 8 (72.7%) patients with a single boost dose of 1.8–2.4 Gy per day. A total dose of 50.4 Gy was delivered in 5 (45.5%) patients in the area of the primary tumor and total dose of 40 Gy — in 3 (27.7%) patients who had lymph nodes additionally irradiated. Complex therapy including surgical treatment in the final stage was performed in 7 (63.6%) patients. Transnasal endoscopic removal of the tumor was performed in 6 patients (54.5%), one removal was conducted twice: the second surgery was performed for recurrent disease. Two patients with stage A by Kadish underwent only surgical treatment. **Results.** Currently, 6 patients (54.5%) survived; the monitoring period lasted from 3 months to 13 years. One patient withdrew from the study immediately after diagnosing. Death of tumor progression was registered in 4 (36.4%) patients. **Conclusion.** Based on presented data, the effectiveness of integrated treatment of common stages of ENB in children was demonstrated. In all cases of endoscopic transnasal tumor removal were reported as radical resection. The prospects of this type of treatment requires further research and definition of clear criteria for inclusion in the scheme and therapy protocols for children with ENB.

Key words: esthesioneuroblastoma, transnasal endoscopic surgery, combined therapy, children.

(For citation: Merkulov O.A., Gorbunova T.V., Polyakov V.G. Transnasal Endoscopic Surgery in Complex Treatment of Esthesioneuroblastoma in Children. *Onkopediatria*. 2017;4(1):31–42. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1682)

особенно младшего возраста. При прогрессировании заболевания ЭНБ может проникать в околоносовые пазухи, вызывая симптомы риносинусита; дальнейшее распространение за продырявленную пластинку решетчатой кости и далее в полость черепа и переднюю черепную ямку способствует появлению (на фоне сохраняющихся симптомов хронического риносинусита) нарушений общего состояния. В последующем присоединяются головные боли, тризм, симптомы внутричерепной гипертензии [3, 6, 7]. При достижении больших размеров и/или распространении в полость черепа и на соседние анатомические области со сдавлением черепно-мозговых нервов опухоль характеризуется признаками, обусловленными поражением соответствующих регионов. При распространении опухоли в полость орбиты наблюдается экзофтальм, происходит смещение глазного яблока кнаружи, развивается диплопия, отмечается нарушение зрения. При проникновении ЭНБ в полость черепа возникают упорные головные боли, менингеальная симптоматика, прогрессивное ухудшение общего самочувствия, парезы черепно-мозговых нервов [2, 3]. ЭНБ, как правило, диагностируется на поздних стадиях заболевания (81,7% случаев), когда опухоль выходит за пределы одной анатомической зоны [6].

При прогрессировании заболевания клинические проявления обусловлены симптомами метастатического поражения соответствующих органов и систем. Метастазы в шейных лимфатических узлах регистрируются у 7,8–44% пациентов. Клинически проявляются жалобами на увеличение этих групп лимфатических узлов. Пальпаторно выявляются плотные, безболезненные, спаянные в конгломерат лимфатические узлы вдоль краев грудино-ключично-сосцевидных мышц. Отдаленные метастазы обнаруживаются у 3,8–46% пациентов [6]. Метастатическое поражение костей проявляется болевым синдромом, который носит преимущественно ночной характер и может усиливаться при минимальной физической нагрузке. При метастазах в легкие, плевру клиническая картина обусловлена симптомами нарушения дыхательной функции.

Диагностика. Первичная диагностика опухоли включает обязательный эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки в дополнение к рино- и фарингоскопии. Диагностика ЭНБ основана на данных магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) основания черепа, околоносовых пазух с внутривенным контрастированием. Для выявления распространенности опухолевого процесса проводят радиоизотопную диагностику скелета и мягких тканей, ультразвуковую высокочастотную томографию мягких тканей шеи, КТ органов грудной клетки. Перед назначением специального лечения обязательно морфологическое подтверждение диагноза на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований [3].

Классификация. При классификации ЭНБ используют как Международную систему стадий злокачественных новообразований для опухолей полости носа и околоносовых пазух (Tumor, nodus и metastasis, TNM; табл. 1), так и системы стадирования по Kadish и соавт. и Morita и соавт. (далее Kadish–Morita; табл. 2). Для клинического использования S. Kadish в 1976 г. предложил классификацию, основанную на описании локализации опухоли относительно распространения за ситовидную пластинку основной кости. Такой подход к стадированию опухоли полностью соответствовал требованиям хирургов, но недостаточно отражал проблему метастазирования при ЭНБ. Через 17 лет Morita и соавт. дополнили клиническую классификацию и выделили в стадию D пациентов с регионарными и/или отдаленными метастазами ЭНБ [8, 9]. По данным F. Dias и соавт., классификация по Kadish наиболее полно отражает прогноз в отношении возможного рецидива заболевания по сравнению с другими системами стадирования ($p=0,046$) [10].

Гистологическая классификация ЭНБ была впервые представлена Nyams в 1988 г. В основу этой системы положена степень дифференцировки ЭНБ — от хорошо дифференцированной опухоли (I стадия) до потери дифференцировки опухолевыми клетками (IV стадия) [9].

В отечественной онкологии распространение получила TNM-классификация для опухолей полости носа и околоносовых пазух [6].

Соотношение стадий по классификационным системам TNM и Kadish–Morita представлено в табл. 3.

Лечение. Лечение пациентов с ЭНБ включает химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство. При опухоли, локализованной в полости носа и решетчатом лабиринте (I, II стадия по TNM и A-стадия по Kadish–Morita), проводится, преимущественно, эндоскопическое трансанзальное удаление [11]. Химиотерапевтическое лечение назначается как в неoadъювантном режиме, так и в послеоперационном периоде при распространенных стадиях опухоли. Наиболее эффективными препаратами для лечения ЭНБ являются доксорубицин, ифосфамид, циклофосфан, этопозид, винкристин, цисплатин. По мнению ряда ученых [10, 12], назначение неoadъювантной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией показано при распространенных стадиях опухоли. На завершающем этапе лечения выполняется оперативное удаление остаточной опухоли. При таком подходе авторы отмечают достижение полного сокращения опухоли в 50–70% случаев.

Лучевая терапия на область первичной опухоли проводится всем пациентам со II–IV стадиями заболевания по TNM-классификации. В современной медицинской литературе обсуждается роль лучевой терапии как самостоятельного метода лечения при локализованной опухоли. При распро-

Таблица 1. TNM-классификация опухолей полости носа и решетчатого лабиринта, 7-й пересмотр [6]

Первичная опухоль, T	
T1	Опухоль ограничена в пределах одной области; поражение кости имеется или отсутствует
T2	Опухоль поражает две анатомические зоны одной области, либо распространяется на соседнюю область в пределах назозтмоидального комплекса; поражение кости имеется или отсутствует
T3	Опухоль поражает медиальную стенку или дно глазницы, верхнечелюстную пазуху, небо или решетчатую пластинку
T4a	Опухоль распространяется на одну из следующих областей: передний отдел глазницы, кожу носа и щеки, переднюю черепную ямку (в минимальной степени), крыловидный отросток клиновидной кости, а также клиновидную или лобную пазуху
T4b	Опухоль распространяется на одну из следующих областей: верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, головной мозг, среднюю мозговую ямку, черепные нервы, за исключением верхнечелюстного нерва, носоглотку или скат
Поражение регионарных лимфатических узлов, N	
Nx	Состояние регионарных лимфоузлов оценить невозможно
N0	Метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют
N1	Метастазы в одном ипсилатеральном узле диаметром не более 3 см в наибольшем измерении
N2	Метастазы в одном ипсилатеральном узле диаметром 3,1–6 см в наибольшем измерении. Либо метастазы в нескольких ипсилатеральных узлах, ипсилатеральных и контралатеральных лимфоузлах или только в контралатеральных лимфоузлах диаметром не более 6 см в наибольшем измерении
N2a	Метастазы в одном ипсилатеральном лимфоузле диаметром 3,1–6 см
N2b	Метастазы в нескольких ипсилатеральных лимфоузлах диаметром не более 6 см в наибольшем измерении
N2c	Метастазы в билатеральных или контралатеральных лимфоузлах диаметром не более 6 см в наибольшем измерении
N3	Метастазы в регионарных лимфоузлах более 6 см в наибольшем измерении
Отдаленные метастазы, M	
Mx	Наличие отдаленных метастазов оценить невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов

Таблица 2. Классификация по Kadish–Morita

Стадия	Описание
A	Опухоль ограничена полостью носа
B	Опухоль распространяется на верхнечелюстную и/или решетчатую пазуху
C	Опухоль распространяется за пределы околоносовых пазух
D	Наличие регионарных и/или дистанционных метастазов при любом локальном распространении опухоли

Таблица 3. Соотношение стадий по классификационным системам TNM и Kadish–Morita

Стадия	T	N	M	Kadish–Morita
0	T is	0	0	A
I	1	0	0	A
II	2	0	0	B
III	3	0	0	C
	1	1	0	D
	2	1	0	D
	3	1	0	D
IVa	4a	0	0	C
	4a	1	0	D
	1	2	0	D
	2	2	0	D
	3	2	0	D
	4a	2	0	D
IVB	4b	0	0	C
	4b	1–3	0	D
	1–3	3	0	D
IV C	1–4	1–3	1	D

страненных стадиях ЭНБ большинство исследователей отдадут предпочтение химиолучевой терапии с последующим удалением остаточной опухоли. Существует и иная точка зрения: назначение лучевой терапии в послеоперационном периоде в случае выполнения нерадикальной операции [12]. F. Dias и соавт. [10] установили, что проведение лучевой терапии после выполнения краниофациальной резекции улучшает показатель безрецидивной выживаемости до 86%. По данным G. Broich и соавт., обобщивших опыт лечения 234 пациентов взрослого возраста с ЭНБ, 5-летняя безрецидивная выживаемость при проведении только оперативного лечения составила 62,5%, только при лучевой терапии — 53,8%, а для комбинированного лечения — 68,4% [13].

Результаты лечения ЭНБ существенно различаются в группах пациентов с локализованными стадиями и полностью удаленной опухолью от пациентов с наличием отделенных метастазов при невозможности удаления первичной опухоли.

Прогноз заболевания зависит от стадии опухолевого процесса и обусловлен, с одной стороны, биологической природой самой опухоли, с другой стороны возможностью проведения радикального лечения. Уровень 5-летней общей выживаемости, по данным литературы, колеблется от 34,7 до 93%, что отражает отсутствие единых подходов к стадированию и лечению пациентов с ЭНБ [6, 14, 15]. По данным V. Vanuchi и соавт., на уровень общей выживаемости влияют такие факторы, как интракраниальное распространение опухоли ($p < 0,001$), нерадикальная операция ($p = 0,05$) и метастатическое поражение лимфоузлов шеи ($p = 0,017$) [15].

Рецидивы заболевания выявляются у 30% пациентов. По данным M. Damar и соавт., локальные рецидивы выявляются в 20–30% случаев [16]. При рецидивах у пациентов с C и D стадиями ЭНБ по Kadish–Morita имеется высокий риск развития диссеминации опухоли ($p = 0,001$) или поражения лимфоузлов ($p = 0,017$) [15].

Проводятся попытки сопоставить результаты лечения пациентов с местнораспространенными стадиями ЭНБ в зависимости от выбранного хирургического подхода. В специальной литературе обсуждаются два наиболее распространенных хирургических подхода к лечению ЭНБ: только трансназальное эндоскопическое удаление опухоли или с дополнительной фронтальной или субфронтальной краниорезекцией [8]. Проводя анализ данных, имеющихся в литературе, мы обратили внимание на скудное количество описаний случаев ЭНБ у детей, отсутствие единых подходов к лечению этого заболевания и анатомические особенности детского возраста, которые не позволяют выработать единые стандарты для хирургического лечения этой опухоли.

Цель исследования: изучить возможность проведения трансназальных эндоскопических удалений опухоли в комплексном лечении детей с ЭНБ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное исследование включены пациенты до 18 лет, которым был установлен диагноз эстезионеробластомы.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- морфологическое подтверждение диагноза эстезионеробластомы у пациента до 18 лет.

Критерии исключения:

- отказ пациента или его законных представителей от наблюдения и лечения в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Условия проведения

НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (далее НИИ ДОГ).

Продолжительность исследования

2003–2016 гг.

Описание медицинского вмешательства

С 2003 по 2016 г. под наблюдением специалистов НИИ ДОГ находилось 11 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом ЭНБ. Заболевание несколько чаще выявлялось у мальчиков — в 7 (63,6%) случаях. Средний возраст пациента при установлении диагноза — 9 лет. В наше наблюдение вошли 3 (27,3%) пациента, у которых опухоль развилась в раннем детском возрасте (до 3 лет), при этом в двух случаях наблюдались регионарные и отдаленные метастазы. При диссеминированных стадиях опухолевого процесса метастазы в кости сочетались с метастазами в костный мозг. В одном случае на фоне комплексного лечения была достигнута нестойкая ремиссия в течение 3 мес с последующим бурным прогрессированием, во втором случае — прогрессирование развилось в ходе проводимого химиотерапевтического лечения.

У одного пациента ЭНБ (вторая опухоль) развилась через 3 года после завершения комплексного лечения (ХТ + лучевая терапия + энуклеация левого глаза) по поводу двусторонней ретинобластомы.

Всем пациентам проведена биопсия опухоли и/или регионарного лимфатического узла. Диагноз ЭНБ подтвержден гистологически у всех пациентов, в 7 случаях потребовалось проведение иммуногистохимического исследования для подтверждения гистогенеза опухоли.

Стадирование по TNM-классификации (7-й пересмотр, 2009 г.) проводилось в соответствии с разделом классификации для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки, так же как и у пациентов взрослого возраста. Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 3 (27%) пациентов. Отдаленные метастазы — множественные метастатические поражения костей и костного мозга — при первичной диагностике выявлены

у 1 пациента. Среди 11 пациентов I стадия заболевания определялась у 2 (18,2%), III — у 1 (9,1%), IV — у 8 (72,7%) пациентов. В большинстве случаев у пациентов были распространенные стадии ЭНБ: С-стадия по Kadish–Morita — у 6 (54,6%), D-стадия — у 3 (27,2%), А-стадия — у 2 (18,2%). Из 9 пациентов с С и D-стадиями по Kadish–Morita III стадии по TNM соответствовал 1 пациент, IVa — 4, IVb — 3, IVc — 1.

Среди анатомических зон распространения первичной опухоли следует отметить орбиту — 5 (45,4%) случаев, клетки решетчатого лабиринта — 9 (81,8%), носоглотку — 2 (18,2%), крылонебную ямку — 8 (72,7%). Распространение в полость черепа отмечено в 4 (36,4%) случаях: 3 — в среднюю черепную ямку, 1 — в переднюю и среднюю черепные ямки.

При ретроспективном анализе историй болезней пациентов с ЭНБ установлено, что химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию получили 8 (72,7%) из них. Химиотерапевтическое лечение включало от 6 до 10 курсов химиотерапии. Основным режим химиотерапии проводился по следующей схеме:

- винкристин по 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни;
- циклофосфан по 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни;
- доксорубин по 20 мг/м² во 2-й и 4-й дни;
- карбоплатин по 360 мг/м² в 1-й день.

Положительная динамика (сокращение опухоли более 50%) после 4 курсов полихимиотерапии отмечена у 7 (87,5%) из 8 пациентов, стабилизация опухоли — у 1. Гематологическая токсичность 3–4-й степени наблюдалась у всех пациентов: токсичность нарастала параллельно количеству курсов полихимиотерапии, достигая максимума к 7–8-му курсу. Ни у одного пациента не было случаев летального исхода из-за токсичности.

Лучевую терапию получили 8 (72,7%) пациентов в режиме 1,8–2,4 Гр/сут 5 дней/нед. Облучение первичной опухоли проведено 5 (45,5%) пациентам в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр, дополнительно облучались лимфоузлы у 3 (27,3%) больных в СОД 40 Гр. Одному пациенту проведено 2 курса лучевой терапии: повторный курс проведен по поводу рецидива опухоли в послеоперационном периоде. Осложнения на фоне лучевой терапии наблюдались у всех 8 больных в виде стоматита 2–3-й степени, лучевого эпителиита в виде эритемы.

Комплексная терапия, включающая оперативное лечение на заключительном этапе, проведена 7 (63,6%) пациентам. В одном случае хирургическое вмешательство проводилось открытым доступом в объеме боковой ринотомии, гайморотомии с удалением опухоли. Трансназальное эндоскопическое удаление опухоли проведено 6 (54,5%) пациентам, у 1 из них была проведена повторная трансназальная операция по поводу рецидива заболевания. У 2 пациентов при А-стадии по классификации Kadish–Morita было выполнено толь-

ко оперативное лечение в монорежиме. Частым осложнением в послеоперационном периоде при трансназальных операциях можно считать синдром «сухого носа» у 4 (36,4%) пациентов. Ни в одном случае среди осложнений не было выявлено ликвореи.

Этапы планирования, проведения и оценки результатов трансназальных операций при ЭНБ

Перед трансназальным удалением опухоли во всех случаях проводилось предоперационное диагностическое обследование, которое включало МРТ с контрастным усилением, КТ-ангиографию с 3D-реконструкцией, а также эндоскопическое исследование полости носа. Эти дополнительные методы позволили оценить границы опухоли и выявить синоназальные и перегородочные анатомические изменения в заинтересованной области (рис. 1–3).

При подготовке к хирургическому вмешательству пациент укладывается на операционном столе на спину с запрокинутой головой. Хирург размещается справа от пациента, а ассистент — слева. Операционная медицинская сестра рас-

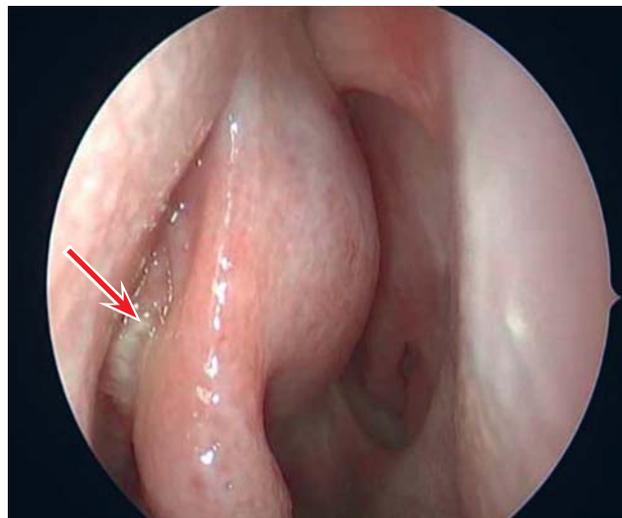


Рис. 1. Эстезионеробластома. Эндоскопическая картина: деформация опухолью средней носовой раковины и решетчатого лабиринта

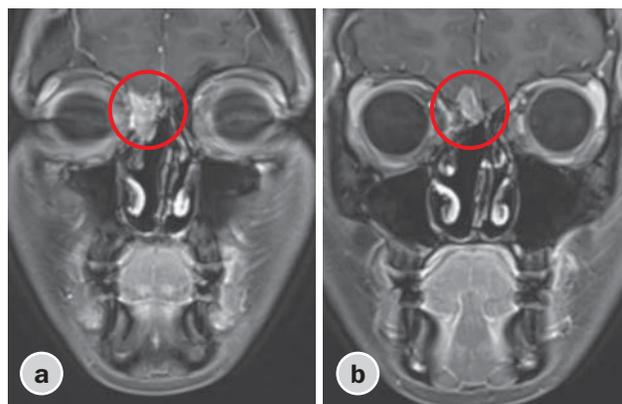


Рис. 2. МРТ пациентки 16 лет при рецидиве эстезионеробластомы через 4 года после первичного удаления: интраназальная (а) и интракраниальная (b) часть опухоли



Рис. 3. КТ пациентки 16 лет при рецидиве эстезионеробластомы через 4 года после первичного удаления (интраназальная и интракраниальная часть опухоли)

полагается справа от ассистента. Анестезиолог и анестезиологическое оборудование устанавливается слева от пациента, рядом с ассистентом. Эндотрахеальный интубационный наркоз проводится в условиях управляемой гипотензии. Для уменьшения застойных отечных явлений в слизистой оболочке полости носа, обусловленных сдавлением носовых раковин опухолью, необходимо применение аппликации препарата с адреномиметическим действием в сочетании с деконгестантом (предпочтительно оксиметазолина хлорид).

Операционный подход к опухоли осуществляется с помощью режущих инструментов или ультразвукового аспиратора. Носовая ветвь крылонебной артерии коагулируется биполярным инструментом. Сошник отсоединяется от сфеноидального роострума с использованием интраназальной дрели. Далее выполняется вскрытие клиновидной пазухи. Для удаления проксимальной порции носовой перегородки необходим отсос-диссектор. Резекция сошника и проксимального отдела перегородки носа расширяет операционное поле и позволяет работать двум хирургам, используя для этого оба носовых хода. Преимущество работы с ассистентом заключается в создании оптимальных условий не только для остановки кровотечений путем наложения зажимов, но и осушения операционной раны с помощью аспиратора, что создает хорошие условия для визуализации хирургом операционного поля.

Удаление опухоли выполняется одновременно с рассечением этмоидо-сфеноидального комплекса, при этом необходимо стремиться к удалению опухоли единым блоком (рис. 4). Опухоль эвакуируется трансорально или трансназально в зависимости от соотношения ее размеров и объема носового хода. Для вскрытия эпидурального пространства, в случаях распространения опухоли интракраниально, формируется доступ через крышу решетчатого лабиринта и продырявлен-

ную пластинку (рис. 5). Резекция твердой мозговой оболочки при ЭНБ в зоне прилегания опухоли является обязательным этапом из-за высокой вероятности ее опухолевого поражения (рис. 6). Операция заканчивается формированием многокомпонентного лоскута для закрытия дефекта твердой мозговой оболочки. Пластика проводится с использованием как аутоматериалов, прежде всего собственной широкой фасции бедра (*fascia lata*) пациента (рис. 7), так и биоматериалов — специального фибринового клея. «Заплатка» из широкой фасции бедра устанавливается в окно дефекта как интра-, так и экстрадурально, стабилизируется жировой тканью и дополнительно укрепляется фибриновым клеем (рис. 8). Такой подход к закрытию дефекта обеспечивает условия для асептического восстановления целостности основания черепа. По возможности закрытие дефекта дополняется третьим слоем — васкуляризированным септальным лоскутом на ножке от носовой ветви крылонебной артерии. Для механического удержания материалов и профилактики кровотечения в полость носа устанавливаются гемостатические тампоны.



Рис. 4. Эстезионеробластома: назальная порция

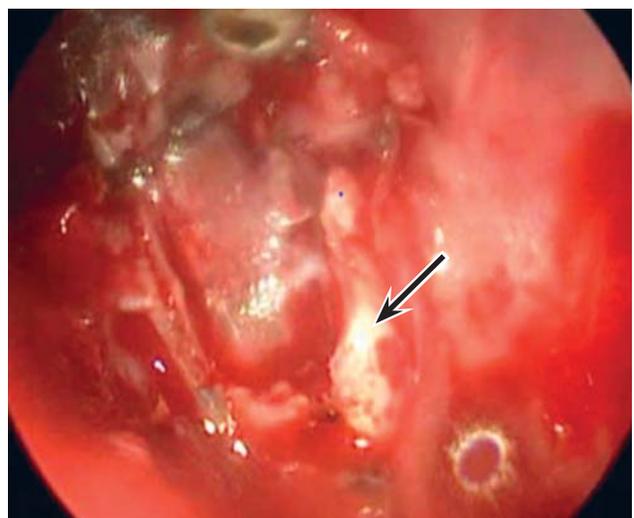


Рис. 5. Эстезионеробластома: хирургический этап выделения ворот в ситовидной пластинке (стрелка)

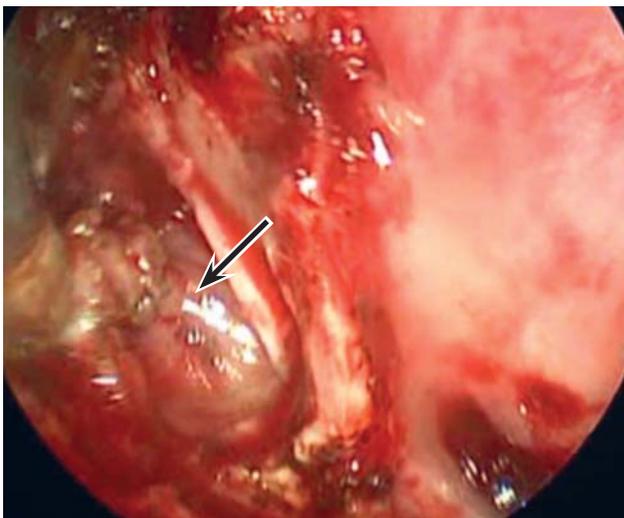


Рис. 6. Эстезионеробластома: удаление внутричерепной части (стрелка)

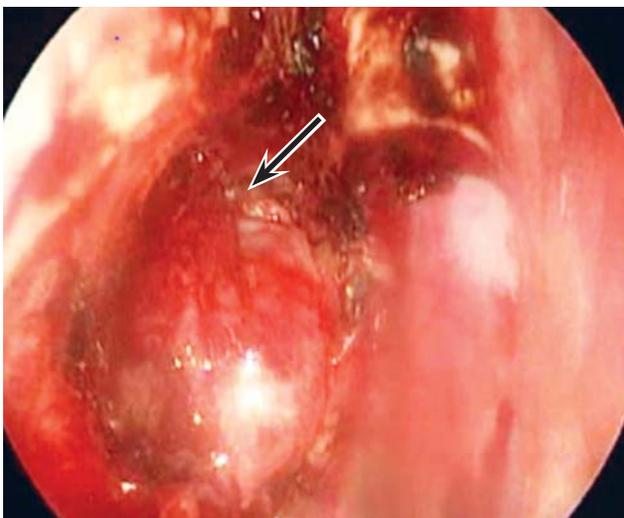


Рис. 7. Эстезионеробластома: закрытие послеоперационного дефекта вторым слоем — широчайшей фасцией бедра (стрелка)

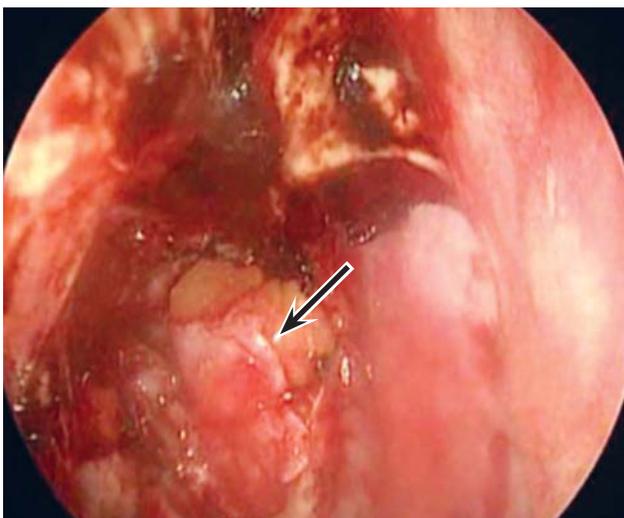


Рис. 8. Эстезионеробластома: этап пластики жировым лоскутом и широчайшей фасцией бедра (стрелка)

В послеоперационном периоде назначается постельный режим, проводится антибактериальная и гемостатическая терапия. Тампоны удаляют на 4–5-е сут после операции. У детей младшего возраста этот этап может потребовать проведения



Рис. 9. Вид послеоперационной раны (стрелка) при эндоскопическом исследовании через 14 дней

анестезиологического пособия. Эндоскопический контроль послеоперационной раны сочетают с очищением полости носа от корочек и отделяемого (рис. 9). После проведения пластического этапа восстановления твердой мозговой оболочки пациенту назначается послабляющая диета, исключаются физические нагрузки, натуживание в течение 1 мес после операции. Наблюдение за пациентами в отдаленный послеоперационный период сочетается с графиком визитов к онкологу и включает выполнение МРТ через 1 мес после операции, далее через 3, 6 мес и потом каждые 6 мес на втором году наблюдения.

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами в медицинских картах пациентов и обрабатывалась авторами данной статьи.

Статистический анализ

Использован метод статистического наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Из общего количества включенных в наше исследование больных ($n=11$) в настоящее время прожили от 3 мес до 13 лет 6 (54,5%) пациентов. Один пациент выбыл из исследования сразу после установления диагноза. Умерли от прогрессии опухоли 4 (36,4%) пациента, из них на фоне проведения лечения — 2, в ранние сроки (3 мес) от окончания лечения — 2. Среди пациентов с T4b стадией ($n=3$) один жив со сроком наблюдения 3 мес. Среди пациентов с регионарными метастазами (N2c, $n=3$) жив 1 пациент, срок наблюдения — 8 лет.

Отдельно необходимо остановиться на результатах лечения детей раннего возраста ($n=3$). У одного пациента была выявлена локализованная стадия ЭНБ, в дальнейшем он выбыл из исследования. В двух случаях мы наблюдали диссеминиро-

ванный опухолевый процесс. При этом метастазы в кости сочетались с метастазами в костный мозг. В одном случае на фоне комплексного лечения была достигнута нестойкая ремиссия в течение 3 мес с последующим бурным прогрессированием, во втором случае — прогрессирование возникло в ходе проводимого химиотерапевтического лечения. Характеристика пациентов представлена в табл. 4.

Рецидивы ЭНБ выявлены у 2 пациентов в сроки от 3,1 до 4,2 года после завершения специального лечения. В одном случае зарегистрирован локальный рецидив ЭНБ. У второго пациента выявлены метастазы в правом легком. Противорецидивное лечение включало хирургическое удаление метастазов в легких, повторное трансназальное удаление локального рецидива, а также химиолучевую терапию. Оба пациента живы, период наблюдения составил 6 мес и 9 лет соответственно.

Нежелательные явления

Гематологическая токсичность 3–4-й степени наблюдалась у всех пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение. Токсичность нарастала

параллельно количеству курсов полихимиотерапии, достигая максимума к 7–8-му курсу. Ни у одного пациента не было случаев летального исхода из-за токсичности. Осложнения на фоне лучевой терапии наблюдались у всех 8 пациентов в виде стоматита 2–3-й степени, лучевого эпителиита в виде эритемы. Частым осложнением в послеоперационном периоде при трансназальных операциях можно считать синдром «сухого носа» у 4 (36,4%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения пациентов с ЭНБ показал, что продолжительность общей и безрецидивной выживаемости как у взрослых пациентов, так и у детей зависит от распространенности первичной опухоли и наличия регионарных и отдаленных метастазов, что подтверждено результатами разных исследований [16–18].

Наиболее интересные наблюдения касаются выявления ЭНБ у пациентов раннего возраста ($n=3$): в 1 случае ребенок в возрасте до одного года (выбыл из-под наблюдения) и в 2 случаях дети до 3 лет. В медицинской литературе мы столкну-

Таблица 4. Характеристика пациентов

№, пол	Возраст, лет	Стадия по Kadish–Morita	TNM	Стадия	Количество курсов ПХТ	ЛТ	Операция	Исход, период наблюдения
1 М	2,9	D	T4bN2cM1 (i)	IVc	10	+	+	Прогрессия через 3 мес после завершения лечения, умер
2 Ж	14,1	C	T3N0M0	III	6	+	+	Ремиссия, 4 года
3 М	17,1	C	T4bN0M0	IVb	6	+	+	Ремиссия, 3 мес
4 М	6,2	C	T4bN0M0	IVb	8	+	+	Прогрессия через 1 мес после завершения лечения, умер
5 М	2,7	D	T4aN2cM0	IVa	7	+	-	Прогрессия во время проведения лечения, умер
6 Ж	11,8	D	T4aN2cM0	IVa	8	+	+	Рецидив (метастазы в легкие) через 3,1 года. Жив после завершения противорецидивного лечения 9 лет
7 Ж	11,5	C	T4aN0M0	IVa	9	+	+	Рецидив (локальный) через 4,2 года. Жив после проведения комплексного лечения 11 мес
8 Ж	0,4	C	T4aN0M0	IVa	Выбыл из-под наблюдения			
9 М	14,6	C	T4bN0M0	IVb	6	+	-	Прогрессия, умер
10 М	11,3	A	T1N0M0	I	-	-	+	Ремиссия 5 лет
11 М	9,7	A	T1N0M0	I	-	-	+	Ремиссия 4,5 года

Примечание. ПХТ — полихимиотерапия, ЛТ — лучевая терапия.

лись с описанием одного подобного случая, когда у ребенка 2 лет был установлен диагноз диссеминированной ЭНБ с метастазами в костный мозг [19]. Попытки проведения химиотерапии были безуспешными. В наших случаях мы также наблюдали быструю диссеминацию и прогрессирование опухоли у детей раннего возраста. Оба пациента погибли от прогрессирования основного заболевания: один на фоне проводимого лечения, второй — через 3 мес после завершения терапии. Обращает внимание, что в обоих случаях диагностирована обширная опухолевая диссеминация с поражением костного мозга, а также короткий анамнез заболевания и безуспешность попыток достижения стойкой ремиссии на фоне проводимого лечения.

В нашем наблюдении мы столкнулись с наиболее неблагоприятными стадиями локального распространения ЭНБ по классификации Kadish–Morita — стадия С и D (III и IV стадии по классификации по TNM) у 9 пациентов, причем у 4 из них опухоль распространилась в полость черепа. Отдаленные метастазы наблюдались у 1 больного при первичной диагностике. Наши данные подтверждают позднее выявление ЭНБ в связи с крайней скудностью ранних проявлений и мимикрированием симптомов. Анамнез заболевания от появления первых признаков заболевания до постановки диагноза в нашем исследовании составил в среднем 6,3 мес.

Принимая во внимание первичное обширное распространение опухоли на соседние анатомические структуры, 8 (72,7%) пациентам при С и D-стадиях по Kadish–Morita (III и IV стадия по TNM) проводилась неoadъювантная химиотерапия. Мы наблюдали положительную динамику на фоне проведения первых 4 курсов химиотерапии у 7 пациентов, и в одном случае была достигнута стабилизация. На следующем этапе проведена лучевая терапия всем 8 пациентам: лечение оказалось результативным у 6 (54,5%) из них. Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности и необходимости проведения химиолучевой терапии на первом этапе у пациентов с первично-распространенными стадиями ЭНБ. Наши наблюдения согласуются с данными литературы.

Оперативное лечение проведено всего 7 (63,6%) пациентам, из них 5 (71,4%) с распространенными стадиями, 2 (28,5%) — с локализованными. одному пациенту было проведено хирургическое вмешательство открытым доступом — боковая ринотомия, гайморотомия с удалением опухоли. Трансназальное эндоскопическое удаление опухоли проведено 6 пациентам (в одном случае пациент оперирован дважды). Двум больным с А-стадией по Kadish–Morita (I стадия по TNM) проведено только оперативное лечение, остальные получили комплексное лечение. Период наблюдения за оперированными больными составил 4,5 и 5 лет без признаков рецидива. В литературе отсутствуют единые подходы к лечению пациентов при

А-стадии по Kadish–Morita. Одни авторы считают достаточным выполнение только радикальной операции, другие считают необходимым в послеоперационном периоде проведение лучевой терапии на ложе удаленной опухоли. Малое количество наблюдений не позволяет сделать вывод о целесообразности лучевого лечения у этой категории пациентов. Отдельные исследователи утверждают, что эндоназальное удаление опухоли на ранних стадиях не только положительно сказывается на качестве жизни, но и не ухудшает онкологического прогноза [1, 11].

У 3 из 4 пациентов с распространением ЭНБ в полость черепа выполнено трансназальное эндоскопическое удаление опухоли, при котором в 2 случаях потребовалось проведение пластики дефекта твердой мозговой оболочки. Аналогичная операция выполнена еще одному пациенту на первом этапе противорецидивной терапии. Во всех случаях (за исключением рецидива) оперативное лечение выполнялось на завершающем этапе лечения после проведения химиолучевой терапии. Морфологическое изучение удаленной опухоли проведено у всех пациентов, при этом получены данные, подтверждающие радикальность операции и эффективность предшествовавшей химиолучевой терапии.

Среди пациентов, подвергшихся оперативному лечению, живы 5/7 (71,4%), в том числе и пациент, который был оперирован дважды; сроки наблюдения — от 3 мес до 5 лет. Таким образом, складывается впечатление о возможности радикального оперативного лечения у пациентов с неблагоприятными по локальному распространению ЭНБ. Наши данные также подтверждены результатами других авторов. По данным Мемориального госпиталя в Китае, уровень 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости лучше у пациентов, которым выполнено комплексное лечение, включавшее интраназальное удаление опухоли: 100 против 55, 88 против 46, 66 против 31% соответственно [20]. Аналогичные результаты представляют авторы из Техасского университета, обобщившие опыт лечения 24 пациентов, в том числе 16 со стадией С по Kadish [18]. В этом наблюдении уровень 5-летней безрецидивной выживаемости при наличии регионарных метастазов составил 73%. Результаты канадских ученых также убедительно доказывают улучшение показателей выживаемости у пациентов при С-стадии ЭНБ ($p=0,001$) [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи развития ЭНБ у детей раннего возраста крайне редки. На основании наших данных, несмотря на то, что результаты лечения пациентов с IV стадией остаются неудовлетворительными, показана эффективность комплексного лечения пациентов с распространенными стадиями ЭНБ. При этом отмечено неблагоприятное течение заболевания в возрастной группе до 3 лет.

Трансназальные хирургические методы позволяют радикально удалять опухоли. Преимущества данного метода — снижение травматизации и болевых ощущений в послеоперационном периоде, хороший косметический эффект, а также сокращение сроков госпитализации по сравнению с операциями, выполняемыми открытым доступом. Значительным преимуществом является оптическое увеличение операционного поля. Этот фактор можно считать одним из определяющих для достижения радикальности оперативного лечения злокачественных опухолей при малоинвазивных доступах. Кроме того, выполнение трансназального доступа при лечении первичной опухоли позволяет при развитии рецидива выполнить рутинный подход (краниофациальный доступ).

Использование эндоскопического трансназального доступа для удаления ЭНБ у детей относится к высокотехнологичным дорогостоящим методикам. Результат самого вмешательства

зависит от квалификации хирургической бригады, наличия специального оборудования и инструментария, а также от качества проведенного предоперационного диагностического этапа (включая 3D-реконструкцию КТ зоны опухолевого поражения), эффективности неопьювантной химиолучевой терапии.

Таким образом, трансназальное удаление ЭНБ в комплексном лечении у пациентов детского возраста показало высокую эффективность. Перспективность данного хирургического вмешательства очевидна, хотя и требует дальнейшего исследования и определения четких критериев его включения в схемы и протоколы лечения детей с ЭНБ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Monteiro EM, Lopes MG, Santos ER, et al. Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(2):171–177. doi: 10.1590/S1808-86942011000200006.
2. Кручинина И.Л., Поляков В.Г. Эстезионеуробластома в детском возрасте // *Журнал ушных, носовых и горловых болезней.* — 1979. — Т.39. — №1 — С. 31–33. [Kruchinina IL, Polyakov VG. Estezioneioblastoma v detskom vozraste. *Journal of otology, rhinology, and laryngology.* 1979;39(1):31–33. (In Russ).]
3. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия. Учебник для студентов медицинских вузов.* Изд-е 4, стереотипное. — М.: Медицина; 1995. — 688 с. [Strukov AI, Serov VV. *Patologicheskaya anatomiya. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov.* 4 ed. Moscow: Meditsina; 1995. 688 p. (In Russ).]
4. Мустафьев Д.М., Свистушкин В.М., Самбулов В.И., и др. Эстезионеуробластома полости носа (ольфакторная нейробластома) // *Российская оториноларингология.* — 2009. — №5 — С. 85–91. [Mustaf'ev DM, Svistushkin VM, Sambulov VI, et al. Estezioneioblastoma polosti nosa (ol'faktornaya neuroblastoma). *Russian otorhinolaryngology.* 2009;(5):85–91. (In Russ).]
5. Таболиновская Т.Д., Мудунов А.М., Алиева С.Б., и др. Эстезионеуробластома (клиническое течение, отдаленные результаты) // *Опухоли головы и шеи.* — 2016. — Т.6. — №1 — С. 13–27. [Tabolinovskaya TD, Mudunov AM, Alieva SB, et al. Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment. *Head and neck tumors.* 2016;6(1):13–27. (In Russ).]
6. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. *Детская онкология.* — Курск; 1997. — 381 с. [Durnov LA, Goldobenko GV, Kurmashov VI. *Detskaya onkologiya.* Kursk; 1997. 381 p. (In Russ).]
7. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи.* — М.: Медицина; 1983. — 415 с. [Paches AI. *Opukholi golovy i shei.* Moscow: Meditsina; 1983. 415 p. (In Russ).]
8. Kumar R. Esthesioneuroblastoma: multimodal management and review of literature. *World J Clin Cases.* 2015;3(9):774–778. doi: 10.12998/wjcc.v3.i9.774.
9. Bell D, Saade R, Roberts D, et al. Prognostic utility of Hyams histological grading and Kadish-Morita staging systems for esthesioneuroblastoma outcomes. *Head Neck Pathol.* 2015;9(1):51–59. doi: 10.1007/s12105-014-0547-3.
10. Dias FL, Sa GM, Lima RA, et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(11):1186–1192 doi: 10.1001/archotol.129.11.1186.
11. Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(4):255–261. doi: 10.1002/alr.20051.
12. Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in esthesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(6):292–297.
13. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res.* 1997;17(4A):2683–2706.
14. El Kababri M, Habrand JL, Valteau-Couanet D, et al. Esthesioneuroblastoma in children and adolescent: experience on 11 case with literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(2):91–95. doi: 10.1097/MPH.0000000000000095.
15. Banuchi VE, Dooley L, Lee NY, et al. Patterns of regional and distant metastasis in esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope.* 2016;126(7):1556–1561. doi: 10.1002/lary.25862.
16. Damar M, Başerler N, Ozkara S, Yilmazer R. [Late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: a case report. (In Turkish).] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012;22(4):228–231. doi: 10.5606/kbbihtis-sas.2012.044.

17. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001;2(11):683–690. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
18. Venkatramani R, Pan H, Furman WL, et al. Multimodality treatment of pediatric esthesioneuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):465–470. doi: 10.1002/pbc.25817.
19. Gül B, Kulaçoğlu S, Yüksel M, et al. Esthesioneuroblastoma in a young child. *Neurosurg Rev.* 1997;20(1):59–61.
20. Jiang GY, Li FC, Chen WK, et al. Therapy and prognosis of intracranial invasive olfactory neuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(6):951–955. doi: 10.1177/0194599811416752.
21. Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al. Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E2306–E2316. doi: 10.1002/hed.24233.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Меркулов Олег Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** 9166718244@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/000-0002-8533-0724>

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** wasicsol@mail.ru, **SPIN-код:** 9740-368,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

ОБЪЯВЛЕНИЯ

Российское общество детских онкологов совместно с учебным отделом ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России планирует проведение образовательных курсов «Имплантирование венозных порт-систем и установка центральных венозных катетеров, вводимых через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями» с выдачей сертификатов государственного образца слушателям, успешно завершившим обучение и сдавшим зачет в форме тестового контроля.

Учебно-тематический план

Наименование разделов	Всего часов	В том числе		
		Лекции	Семинары	Самоподготовка
Исторические аспекты развития систем венозного доступа	2	0	0	2
Топографо-анатомические особенности венозной системы верхней полой вены и ее притоков у детей	4	2	0	2
Варианты систем длительного венозного доступа	4	2	0	2
Техника имплантации венозных порт-систем	6	2	4	0
Техника установки центральных венозных катетеров, вводимых через периферическую вену	4	2	2	0
Осложнения установки систем венозного доступа	4	2	2	0
Эксплуатация систем венозного доступа	4	2	2	0
Осложнения эксплуатации систем венозного доступа	6	2	4	0
Тестовый контроль		2		
Всего по теме	36	14	14	6

Продолжительность обучения — 36 ч.

Место проведения: Москва, Каширское ш., д. 23, НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Дата проведения: май 2017 г. (по мере набора слушателей).

Желающих пройти обучение просим направлять заявки по адресу: wordex2006@rambler.ru

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1683

**М.Ю. Рыков^{1,2}, А.А. Петраш¹, С.В. Заборских³, А.Н. Швецов⁴,
Е.В. Гончарова⁴, В.В. Щукин^{5,6}**¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Москва, Российская Федерация³ Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация⁴ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачёвой, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Д. Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты мультицентрового исследования

43

Обоснование. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (ЦКПВ), являются системами венозного доступа, рассчитанными на средний по продолжительности срок эксплуатации, при этом простота установки и минимальный процент осложнений позволяют использовать их при лечении детей с онкологическими заболеваниями. **Методы.** Описан опыт лечения 353 пациентов в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым за период 2011–2016 гг. были установлены 354 ЦКВП. Все установки осуществлялись под контролем ультразвуковой навигации: в 138 (39,1%) случаях использовались внешние анатомические ориентиры, в 216 (61,2%) — интраоперационная рентгеноскопия. **Результаты.** Наибольшая продолжительность эксплуатации — 1,3 года, наименьшая — 1,5 мес, средняя — 6,3 мес. Среди технических трудностей при установке наиболее часто отмечались случаи миграции дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови — у 32 (9,1%) пациентов. У 1 (0,3%) пациента катетеризировать вены верхних конечностей не удалось. Среди осложнений эксплуатации наиболее часто отмечались тромбозы ЦКПВ — в 26 (7,4%) случаях; тромбоз вен — в 16 (4,5%). Катетерассоциированных инфекций кровотока не отмечено. Удаления ЦКПВ, связанные с осложнениями эксплуатации, были выполнены 30 (8,5%) пациентам, из них 29 (96,7%) в дальнейшем были имплантированы венозные порты, 1 (3,3%) пациенту повторно установлен ЦКПВ на другой конечности. **Заключение.** Учитывая простоту и безопасность установки ЦКПВ, обоснованно рекомендовать их использование при лечении детей с онкологическими заболеваниями. При этом необходимо обучение среднего медицинского персонала, поскольку степень квалификации сотрудников отражается на частоте развития некоторых эксплуатационных осложнений.

Ключевые слова: детская онкология, венозный доступ, центральные катетеры, вводимые через периферическую вену.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Петраш А.А., Заборских С.В., Швецов А.Н., Гончарова Е.В., Щукин В.В. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты мультицентрового исследования. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):43–48. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1683)

ОБОСНОВАНИЕ

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (ЦКПВ¹), — это используемые при лечении детей с онкологическими заболеваниями системы венозного доступа со средним по продолжительности сроком эксплуатации. Такой

тип внешних центральных венозных катетеров является альтернативой как подключичным катетерам (ПК) — преобладающему в настоящее время типу систем венозного доступа в большинстве медицинских учреждений России, так и имплантируемым венозным порт-системам (ИВПС) [1]. Учитывая, что продолжительность лечения большинства пациентов с онкологическими заболева-

1 От англ. PICC — Peripherally Inserted Central Catheters.

ниями превышает 1 год, необходимость широкого внедрения ЦКПВ, отличающихся простотой и безопасностью установки, становится очевидной [2].

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с онкологическими заболеваниями, которым требовалось проведение не менее одного курса полихимиотерапии (ПХТ) и с этой целью устанавливались ЦКПВ для внутривенного введения химиопрепаратов.

Критерии исключения:

- удаление ЦКПВ,
- выбывание из наблюдения.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах следующих учреждений:

1. НИИДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;
2. ГБУЗНО «НОДКБ», Нижний Новгород, Российская Федерация;
3. Клиника «НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России;
4. ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2011–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам были установлены однопросветные ЦКПВ диаметром 3F² и 4F. Лишь 1 пациенту был установлен двухпросветный ЦКПВ диаметром 5F.

Все модели ЦКПВ поставлялись в стерильных наборах для установки. При выборе модели учи-

2 F — French (френч), 1 F = 0,33 мм.

**M.Yu. Rykov^{1, 2}, A.A. Petrash¹, S.V. Zaborskikh³, A.N. Shvetsov⁴,
E.V. Goncharova⁴, V.V. Schukin^{5, 6}**

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

PICC in the Treatment of Children with Cancer: Results of A Multicenter Study

Background. PICCs are venous access systems designed for medium operation duration. Simple installation and a minimum percentage of complications allow using them in the treatment of children with cancer as an alternative to subclavian catheters, the most common in the medical institutions of the Russian Federation.

Methods. The analysis included 353 patients (3 months up to 17 years, mean age 11.2 years) with a variety of cancer diseases who were catheterized with 354 PICCs in 2011–2016. All settings are carried out using ultrasound navigation. External anatomical landmarks were used in 138 (39%) patients to perform PICCs, intraoperative fluoroscopy – in 216 (61%) patients. **Results.** Maximum operation duration was 1.3 years, the lowest — 1.5 months, average — 6.3 months. The most common technical difficulty during installation we have faced with was the migration of the distal end of the catheter into the internal jugular vein against blood flow registered in 32 (9%) patients. In 1 (0.3%) case, we were unable to catheterize the patient's vein. One of the most common complications of operation was PICCs thrombosis registered in 26 (7.3%) cases. Venous thrombosis was observed in 16 (4.5%) cases. Catheter-related bloodstream infections were not reported. Removal of PICCs related to the complications were performed in 30 (8.5%) patients who were later implanted venous ports. **Conclusion.** PICCs are recommended for application in the treatment of children with cancer. The nursing staff should be trained to minimize the risk of complications.

Key words: pediatric oncology, venous access, PICC.

(For citation: Rykov M.Yu., Petrash A.A., Zaborskikh S.V., Shvetsov A.N., Goncharova E.V., Schukin V.V. PICC in the Treatment of Children with Cancer: Results of A Multicenter Study. *Onkopediatria*. 2017;4(1):43–48. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1683)

ывались индивидуальные анатомические особенности пациентов: диаметр катетера был втрое меньше диаметра вены для минимизации риска тромбоза сосудов.

Все установки осуществлялись с применением УЗ-навигации. Для позиционирования дистального конца катетера в верхней полой вене в 138 (39,1%) случаях использовались внешние анатомические ориентиры, в 216 (61,2%) — интраоперационная рентгеноскопия.

При установке ЦКПВ пользовались апробированной ранее схемой:

- оценка состояния периферических вен обеих рук пациента с целью выбора наибольшей по диаметру (*v. basilica* или *v. cephalica*) в области средней трети плеча;
- предварительные, с помощью сантиметровой ленты, измерения предполагаемой длины катетера, достаточной для достижения дистальной трети верхней полой вены, что соответствует пересечению III ребра с грудиной;
- инфильтрационная анестезия места пункции вены 2% раствором лидокаина гидрохлорида в объеме 1 мл;
- пункция вены под контролем УЗИ с линейным датчиком и направляющей пункционной иглой калибра 21G: по пункционной игле в вену гибким концом вперед вводится проводник катетера на глубину 20 см, после чего пункционная игла извлекается;
- надсечение кожи скальпелем в месте введения проводника для облегчения введения дилатора: по проводнику, дилатируя кожу, в вену вводится микроинтродьюсер с дилатором и расщепляемой оболочкой, проводник и дилатор извлекаются;
- введение в вену по оболочке микроинтродьюсера катетера с внутренним стилетом на глубину, полученную при предварительном измерении по внешним анатомическим ориентирам;
- проверка функционирования катетера путем аспирации крови и промывания его физиологическим раствором под контролем УЗИ (во всех случаях с целью исключения миграции катетера во внутреннюю яремную вену) или интраоперационной рентгеноскопии (с целью отследить позицию дистального конца катетера);

- извлечение оболочки микроинтродьюсера и стилета из катетера, обрезание проксимального конца катетера на необходимой длине с учетом внешнего конца, необходимого для присоединения коннектора;
- присоединение коннектора к внешнему концу катетера и повторная проверка функционирования ЦКПВ;
- бесшовная фиксация проксимального конца катетера специальной наклейкой, наложение асептической давящей повязки на место пункции вены на 1 ч с целью обеспечения гемостаза.

В дальнейшем смена повязок производилась с периодичностью 1 раз/нед.

Промывание катетеров 10 мл физиологического раствора выполнялось после каждого введения препаратов. В промежутках между лечением промывание осуществлялось 1 раз/нед.

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами в медицинских картах пациентов и обрабатывалась авторами данной статьи.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В 2011–2016 гг. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗНО «НОДКБ», Клинике НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России и ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва» Минздрава России получали лечение 353 пациента в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым были установлены 354 ЦКПВ (табл.).

Нежелательные явления

Среди технических сложностей при установке наиболее часто отмечалась миграция дистального

Таблица. Обобщенные данные о количестве установленных в разные годы ЦКПВ пациентам с онкологической заболеваемостью, получавшим лечение в учреждениях федерального значения

Медицинская организация	Период наблюдения	Количество пациентов	Количество установленных ЦКПВ (% от общего количества)	Возраст пациентов (средний возраст), лет
НИИ ДОГ	2016	21	21 (5,9)	8–17 (6,2)
НОДКБ	2014–2016	51	52 (14,7)	3–17 (5,9)
НИИ ДОГТ	2013–2016	81	81 (22,9)	0,5–17 (5,4)
ФНКЦ ДГОИ	2014–2016	200	200 (56,7)	0,9–17 (5,6)
Итого	2013–2016	353	354 (100,3)	0,5–17 (5,2)

Примечание. ЦКПВ — центральный катетер, вводимый через периферическую вену.

конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови — у 32 (9,1%) пациентов.

У 1 (0,3%) пациента катетеризовать вены верхних конечностей не удалось.

Среди осложнений эксплуатации наиболее часто отмечались тромбозы ЦКПВ — в 26 (7,4%) из 353 случаев: у 14/26 (53,8%) пациентов они были успешно устранены введением в ЦКПВ препарата Urocinase 500 МЕ/мл в дозе 3 мл с экспозицией 15 мин; у 12/26 (46,2%) пациентов тромбоз катетеров привел к их удалению, поскольку введение урокиназы выполнить не удалось.

Тромбоз вен был отмечен в 16 (4,5%) случаях, что привело к удалению ЦКПВ.

Катетерассоциированных инфекций кровотока не наблюдалось.

Удаления ЦКПВ, связанные с осложнениями эксплуатации, были выполнены 28 (7,9%) из 353 пациентов: 27/28 (96,4%) в дальнейшем были имплантированы венозные порты, 1/28 (3,6%) пациенту повторно установлен ЦКПВ на другой конечности.

У 2/353 (0,6%) пациентов с остеосаркомами отмечено, что диаметр катетера (3F) был явно недостаточен для выполнения параллельных инфузий химиотерапии (метотрексат в высоких дозах) и сопроводительной терапии (физиологический раствор, гидрокарбонат натрия), что также вызывало затруднения при введении инфузий большого объема (свыше 4 л/сут). По этим причинам ЦКПВ у пациентов были заменены на ИВПС.

Катетерассоциированных инфекций кровотока за анализируемый период времени не отмечено.

Таким образом, эксплуатационные осложнения имели место в 42 (11,9%) случаях, которые привели к удалению 30 (8,5%) ЦКПВ.

Наибольшая продолжительность эксплуатации составила 1,3 года, наименьшая — 1,5 мес, средняя — 6,3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В странах Европы и США данные системы венозного доступа используются с 70-х годов прошлого века [3]. Наиболее частой среди технических трудностей, возникающих при установке, следует отметить миграцию дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови (рис.), что коррелирует с литературными данными [1, 4, 5]. Установленный факт свидетельствует о необходимости применения интраоперационной рентгенографии, однако результаты, полученные некоторыми авторами, позволяют рассматривать установку ЦКПВ под мониторингом интраоперационной электрокардиограммы (ЭКГ) [6–8]. На наш взгляд, ЭКГ-контроль с применением современных навигационных систем, например Bard Sherlock (Bard Access Systems, Inc., США), может служить альтернативой установке с использованием анатомических ориентиров. Поскольку у детей необходимо минимизировать время, затрачиваемое на манипуляцию, вопрос о целесообразности приме-

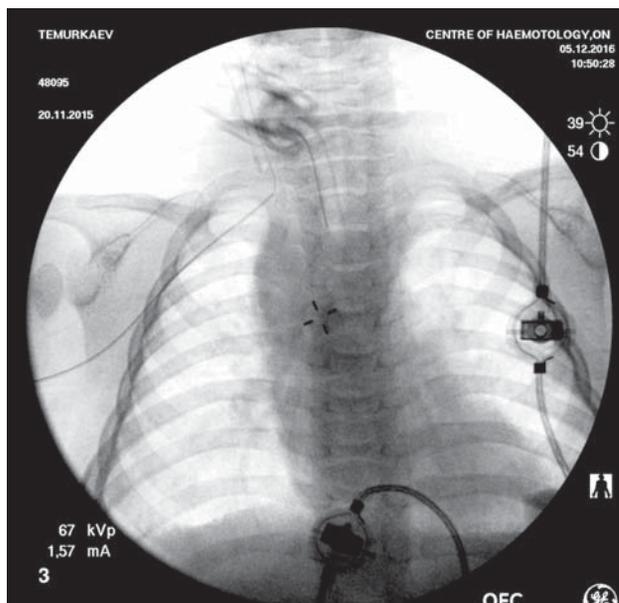


Рис. Миграция ЦКПВ во внутреннюю яремную вену (фото из личного архива В.В. Щукина)

Примечание. ЦКПВ — центральный катетер, вводимый через периферическую вену.

нения данных систем контроля следует рассматривать после проведения соответствующих исследований.

Для доступа в верхнюю полую вену оптимально использовать вены правой верхней конечности, что объясняется более коротким путем до каватриального соединения. Использование сосудов левой половины тела оправдано лишь в случаях безуспешности катетеризации сосудов правой половины либо при наличии опухолевых или иных поражений справа [4].

Тромбоз вен, отмеченный у 4,5% пациентов, объясняется большой протяженностью катетера, а также тем, что в некоторых случаях было нарушено соотношение диаметра вен и катетеров: диаметр катетеров был лишь вдвое меньше диаметра вен. Это объясняется отсутствием на момент проведения исследования ЦКПВ с диаметром менее 3F. В настоящее время доступны ЦКПВ с диаметром 2F, использование которых у пациентов младше 3 лет позволит минимизировать процент данных осложнений.

Тромбоз катетеров, отмеченный в 7,3% случаев, объясняется, вероятно, нарушением правил эксплуатации ЦКПВ средним медицинским персоналом. Авторами было установлено, что не во всех случаях осуществлялось промывание катетеров физиологическим раствором сразу после эксплуатации.

Сравнение клапанных и бесклапанных катетеров в данном исследовании не проводилось, поскольку все установленные модели имели клапан. Результаты исследования M. Pittiruti с соавт. позволяют сделать вывод об отсутствии различий при использовании клапанных и бесклапанных катетеров [9]. Однако у пациента, который не вошел в данное исследование (ЦКПВ был установ-

лен в медицинской организации одного из регионов России), был отмечен случай поломки клапана Groshong спустя 1 мес эксплуатации. Створки клапана не открывались при попытке аспирации, что было установлено после удаления катетера.

Анализируя полученные результаты, обоснованно рекомендовать избегать использования ЦКПВ у пациентов, в лечении которых используются протоколы, требующие введения инфузий больших объемов (например, у пациентов с остеосаркомами), в том числе параллельных инфузий препаратов. В качестве систем венозного доступа у данных пациентов целесообразно применение ИВПС или двухпросветных ЦКПВ.

Сравнивая результаты применения ЦКПВ и ИВПС, можно утверждать, что последние имеют ряд преимуществ: отсутствие наружного конца катетера и, как следствие, более высокое качество жизни; меньшее количество тромботических осложнений; простота эксплуатации, не требующая частых промываний; сроки эксплуатации, рассчитанные на весь период лечения. Вместе с тем простота установки ЦКПВ, не требующая процедуры общей анестезии, возможность быстрого удаления в случае необходимости и более низкая стоимость позволяют рекомендовать данный тип систем для широкого применения при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Помимо медицинских организаций, участвовавших в данном исследовании, некоторый опыт

использования ЦКПВ при лечении детей с онкологическими заболеваниями накоплен в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, СПб ГУЗ «ГБК № 31» и «ДГКБ № 1» (Санкт-Петербург). Приглашаем коллег поделиться своими результатами на страницах нашего журнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая простоту и безопасность установки ЦКПВ, а также минимальный процент эксплуатационных осложнений, обоснованно рекомендовать их использование при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Распространение ИВПС, рассчитанных на эксплуатацию в течение всего периода лечения, сдерживается отсутствием достаточного количества квалифицированных специалистов и оборудования [10]. При этом критерии качества оказания медицинской помощи, разработанные общероссийской общественной организацией «Российское общество детских онкологов», исключают возможность рутинного использования ПК при лечении детей с онкологическими заболеваниями в силу высокой частоты развития осложнений установки и эксплуатации [11].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Sainathan S, Hempstead M, Andaz S. A single institution experience of seven hundred consecutively placed peripherally inserted central venous catheters. *J Vasc Access*. 2014;15(6):498–502. doi: 10.5301/jva.5000248.
- Рыков М.Ю., Петраш А.А., Поляков В.Г. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: первый опыт использования // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №2 — С. 106–112. [Rykov MY, Petrash AA, Polyakov V.G. PICC in the treatment of children with cancer: the first experience. *Oncopediatrics*. 2016;3(2):106–112. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i2.1544.
- Hill J, Broadhurst D, Miller K, et al. Occlusion Management Guideline for Central Venous Access Devices (CVADs). *Vascular Access*. 2013;7(Suppl 1):1–36.
- Hoshal VL Jr. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg*. 1975;110(5):644–646. doi: 10.1001/archsurg.1975.01360110190032.
- Levigoureux E, Charbonnel JF, Latour JF, Rosay H. [The PICC line, a new approach for venous access. (In French).] *Ann Pharm Fr*. 2013;71(2):75–83. doi: 10.1016/j.pharma.
- Rykov MYu, Polyakov VG. Implantable venous ports in pediatric oncology: experience of single institution in Russia. *J Vasc Access*. 2016;17(4):345–347. doi: 10.5301/jva.5000556_
- Rosetti F, Pittiruri M, Lamperti M, et al. The intracavitary ECG method for positioning the tip of central venous access devices in pediatric patients: results of Italian multicenter study. *J Vasc Access*. 2015;16(2):137–143. doi: 10.5301/jva.5000281.
- Jeon E, Cho Y, Yoon D, Hwang J. Which arm and vein are more appropriate for single-step, non-fluoroscopic, peripherally inserted central catheter insertion? *J Vasc Access*. 2014;17(3):249–255. doi: 10.5301/jva.5000506.
- Pittiruti M, Emoli A, Porta P, et al. A prospective, randomized comparison of three different types of valved and non-valved peripherally inserted central catheters. *J Vasc Access*. 2014;15(6):519–523. doi: 10.5301/jva.5000280.
- Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Сусулева Н.А., Поляков В.Г. Обеспечение венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: пятилетний опыт НИИ детской онкологии и гематологии // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т.2. — №3 — С. 193–204. [Rykov MY, Men' TK, Susuleva NA,

Polyakov VG. Venous access in treating children with cancer: 5-year experience of the Institute of Pediatric Oncology and Hematology. *Oncopediatrics*. 2015;2(3):193–204. (In Russ.) doi: 10.15690/onco.v2.i3.1397.

11. Омеляновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества

медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №4 — С. 297–301. [Omelianovskij VV, Gelezniakova IA, Sukhorukikh OA, et al. Clinical guidelines and quality criteria: role in quality improvement of health care for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):297–301. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v3i4.1634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru, **SPIN-код:** 7652-0122, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Петраш Александр Александрович, врач отделения анестезиологии и реанимации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **SPIN-код:** 6764-9086, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0212-5806>

Заборских Сергей Владимирович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗНО «НОДКБ», главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Приволжского федерального округа

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211

Швецов Александр Николаевич, заведующий операционным блоком клиники НИИ ДОГ им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

Гончарова Екатерина Викторовна, врач отделения анестезиологии и реанимации клиники НИИ ДОГ им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Щукин Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва» Минздрава России, доцент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **SPIN-код:** 4572-8611, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684

Ю.И. Ключагина¹, З.А. Соколова², М.А. Барышникова²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей

Рецептор PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 наряду с CTLA4 являются представителями системы «иммунологических контрольных точек», основной функцией которых является регуляция и модуляция иммунного ответа, уменьшение вызванного иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также предупреждение запуска аутоиммунных процессов. Опухолевые клетки способны использовать PD1/PDL1-сигнальный путь для предотвращения активации опухольспецифических Т-лимфоцитов и таким образом уклоняются от распознавания иммунной системой. Одним из перспективных методов иммунотерапии опухолей является разработка терапевтических анти-PD1 и анти-PDL1 моноклональных антител, приводящих к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Оценка уровня экспрессии молекулы PDL1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза эффективности и продолжительности лечения злокачественных новообразований, а также как предиктор ответа на анти-PD1/PDL1 иммунотерапию.

Ключевые слова: PD1, PDL1, иммунологические контрольные точки, иммунотерапия опухолей, моноклональные антитела.

(Для цитирования: Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):49–55. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1684)

49

ВВЕДЕНИЕ

Многие исследования, посвященные иммунотерапии опухолей, направлены на поиск возможностей использования адаптивного иммунного ответа

для распознавания и направленного уничтожения новообразований. Предшествовавшие направления в иммунотерапии опухолей включали аллогенные трансплантаты стволовых клеток, местные инъекции

Yu.I. Klyuchagina¹, Z.A. Sokolova², M.A. Baryshnikova²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation² Experimental diagnostics and therapy of tumors Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy

The receptor PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2 along with the CTLA-4 are members of the immune checkpoints system which main functions are the regulation and modulation of immune response, decrease of the immune cell-mediated damage in tissues and organs, and control of the autoimmune processes. Tumor cells may utilize PD-1/PD-L1 pathway to prevent the activation of tumor-specific lymphocytes and thus evade immune recognition. One of the promising methods of tumor immunotherapy is the development of therapeutic anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies leading to the reactivation of specific antitumor immune response. Assessment of the molecule PD-L1 expression level is considered to be a potential biomarker to predict the clinical efficacy and duration of treatment of malignant tumors, and also a predictor of response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy.

Key words: PD-1, PD-L1, immune checkpoints, cancer immunotherapy, monoclonal antibody.

(For citation: Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. *Onkopediatria*. 2017;4(1):49–55. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1684)

агентов, вызывающих воспаление (например, вакцина БЦЖ), применение провоспалительных цитокинов, вакцины против рака, клеточную терапию, блокирование так называемых иммунологических контрольных точек (Immunological checkpoints) [1].

В случае успеха иммунотерапия обеспечит длительную стойкую ремиссию злокачественных новообразований, однако до недавнего времени данное направление было ограничено невысоким противоопухолевым эффектом.

Существует концепция иммунного надзора над опухолью, согласно которой клетки иммунной системы могут влиять на рост и прогрессию злокачественного новообразования развитием локального воспаления, продукцией специфических антител к опухольассоциированным антигенам, цитолизом опухолевой клетки посредством NK-, NKT-клеток, CD8+ Т-лимфоцитов. Однако опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы. Один из молекулярных механизмов основан на передаче ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA4 или PD1 на CD8+ Т-лимфоцитах, что вызывает анергию опухольспецифических клонов [2]. Иммунологические контрольные точки — это система ингибиторных механизмов, которые участвуют в регуляции активации иммунного ответа, модулируют его, ограничивают вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также препятствуют запуску аутоиммунных реакций [3].

Рецептор PD1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов [4]. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [5, 6].

В настоящее время разработка препаратов-блокаторов контрольных точек иммунитета (CTLA4, PD1, PDL1) с высоким противоопухолевым эффектом представляет огромный интерес для исследователей, и в этом направлении иммунотерапии опухолей уже получены впечатляющие результаты. А поиск дальнейших решений в фундаментальных вопросах современной онкологии существенно расширит возможности подобных блокирующих реагентов. Стратификация опухолей позволила бы более точно определять целевую группу пациентов для каждого конкретного препарата, увеличив тем самым эффективность лечения. Клинические исследования анти-PD1-мАТ и анти-PDL1-мАТ в детской онкологии только начаты и почти ничего не известно об уровне экспрессии PDL1 на опухолевых клетках наиболее распространенных злокачественных новообразований детей.

РОЛЬ PD1/PDL1 СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

В основе активации Т-клеточного иммунного ответа лежит специфическое взаимодействие уни-

кального Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с комплексом молекулы главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex, MHC) и пептидным фрагментом антигена на мембране антигенпрезентирующей клетки. Для активации Т-клеточного иммунного ответа необходимы костимулирующие сигналы, такие как молекулы CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки и молекула CD28 на поверхности Т-лимфоцита. Одновременное взаимодействие TCR с комплексом MHC/пептид и CD80/86 с CD28 запускает в Т-лимфоците процессы активации, пролиферации и продукции цитокинов. Однако помимо костимулирующих существуют еще и ингибирующие сигналы, самые известные из которых CTLA4 и PD1. Взаимодействие PDL1 и PDL2 с рецептором PD1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и таким образом снижает активность Т-лимфоцитов [1].

Рецептор PD1 (Programmed cell death-1; CD279), как и CTLA4, относится к семейству CD28, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах, NK-клетках [7]. Экспрессию PD1 также часто обнаруживают на опухолинфильтрирующих клетках [8]. PD1 имеет два лиганда — PDL1 (CD274; B7-H1) и PDL2 (CD273; B7-DC) [9].

Ингибиторные лиганды PDL1 и PDL2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PDL1 взаимодействует с двумя рецепторами — B7-1 (CD80) и PD1 (CD279), экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках [10–12]. Кроме того, экспрессия PDL1 была обнаружена у взрослых пациентов на клетках многих типов злокачественных опухолей, таких как меланома [13], почечно-клеточный рак [14], немелкоклеточный рак легкого [15], опухоли головы и шеи [16], опухоли желудочно-кишечного тракта [17], рак яичника [18], лимфомы, лейкозы [19], а у детей — на клетках лимфомы Ходжкина, глиобластомы и нейробластомы. PDL2 имеет ограниченную экспрессию на активированных макрофагах и дендритных клетках и связывается главным образом с PD1 рецептором [13].

Взаимодействие PD1/PDL1 в естественных условиях необходимо для предотвращения чрезмерного повреждения клеток и тканей при развитии хронического воспаления и активации иммунной системы в ответ на проникновение чужеродного агента, для блокирования иммунной системы во время беременности, приживления аллотрансплантата, а также влияет на патогенез аутоиммунных заболеваний [20–22].

В экспериментах с использованием мышинной модели было выявлено, что дефицит PD1 манифестирует после первого года жизни такими заболеваниями, как дилатационная кардиомиопатия, сахарный диабет 1-го типа, волчаночноподобный синдром, двусторонний гидронефроз [23].

РОЛЬ PD1 И ЕГО ЛИГАНДОВ PDL1 И PDL2 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

H. Nishimura и соавт. в 1999 г. впервые в своей работе *in vivo* на нокаутных мышах, дефицитных по PD1, продемонстрировали, что PD1 может выступать как блокатор иммунного ответа [24]. После открытия его лигандов — PDL1 и PDL2 — было показано, что PDL1 экспрессируется на поверхности множества опухолей и, вероятно, вовлечен в процесс уклонения опухоли от распознавания иммунной системой [4].

Существуют две ведущие модели — нативная и адаптивная, объясняющие возможность экспрессии PDL1 опухолевыми клетками [2]. В нативной модели на клетках опухоли изначально детерминируются PDL1. Примером таких новообразований могут служить глиобластомы и лимфомы [25]. В адаптивной модели клетки опухоли начинают экспрессировать PDL1 для уклонения от иммунного надзора только после воздействия направленных против ее клеток CD8+ Т-лимфоцитов, что приводит к усилению резистентности новообразования к воздействию факторов иммунной системы [1].

В результате PD1/PDL1 взаимодействия происходит блокирование активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также продукции ими цитокинов и хемокинов [13]; индуцирование апоптоза CD8+ Т-лимфоцитов, направленных против опухолевых клеток [4]; дифференцировка CD4+ Т-лимфоцитов в Foxp3+ регуляторные Т-лимфоциты (Treg), участвующие в супрессии иммунного ответа [26].

PD1 имеет иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий (Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM) и иммунорецепторный тирозиновый активирующий (Immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM) мотив в участке молекулы, расположенной в цитоплазме, что обуславливает его блокирующее действие. При активации PD1 тирозин-фосфатаза SHP2 взаимодействует с мотивом ITSM, что приводит к дефосфорилированию сигнальных молекул, таких как Syk и PI3K [27].

CD28 и интерлейкин (Interleukin, IL) 2 способны нивелировать блокирующее действие PD1 на Т-лимфоциты. IL2 активирует Akt через STAT5, предотвращая PD1-опосредованное блокирование Akt-пути [28]. PD1/PDL1 путь также участвует в регуляции эффекторных функций Т-лимфоцитов, предотвращает дальнейшую селекцию Т-лимфоцитов, направленных против собственных клеток организма [7]. В результате взаимодействия PDL1 на В-лимфоцитах и PD1 на CD4+ Т-лимфоцитах в зародышевом центре фолликула происходит регуляция формирования В-клеток памяти. Было установлено, что при снижении экспрессии PD1 популяция В-клеток памяти заметно снижается [29].

В тимусе экспрессия PDL1 была обнаружена на клетках коркового и мозгового вещества, участвующих в позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов [17].

Возможность с помощью PDL1 ингибировать противоопухолевый иммунный ответ распространяется и на лимфатические узлы. PDL1-экспрессирующие дендритные клетки мигрируют из опухоли в лимфатические узлы, где PDL1 взаимодействует с B7-1 (CD80) и PD1 рецепторами на Т-лимфоцитах, что ведет к инактивации последних [8].

В ряде исследований продемонстрировано участие Т-лимфоцитов в модуляции иммунного ответа. Активированные CD8+ Т-лимфоциты в опухолевом микроокружении вырабатывают интерферон (Interferon, IFN) γ . В результате на поверхности клеток опухоли и ее микроокружения повышается экспрессия PDL1, так как промотор гена *PDL1* имеет элемент ответа к регуляторному фактору интерферона (Interferon regulatory factor, IRF) 1 [30]. Повышение экспрессии PDL1 на поверхности опухолевых клеток, опосредованное сигналом от IFN γ R к STAT1, а также другими сигнальными путями через рецепторы тирозинкиназ (EGFR, ALK, ROS, HER2 и др.), приводит к активации митогенактивируемой протеинкиназы (сигнальный путь MAPK), Akt и STAT3 путей [6, 31, 32].

В настоящее время установлено, что передача сигнала через PD1 в некоторых ситуациях может не только блокировать действие иммунной системы, но и, напротив, усиливать активацию Т-лимфоцитов [33]. Механизм этого влияния до конца не изучен, но, вероятно, связан со способностью PD1 ингибировать индуцированный IFN γ синтез окиси азота [34].

Активация PD1/PDL1/PDL2 путей считается одним из ключевых механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях, поэтому молекула PD1 и ее лиганды PDL1 и PDL2 являются перспективными терапевтическими мишенями.

Клеточный состав микроокружения опухоли также играет немаловажную роль в блокировании противоопухолевого иммунного ответа и прогрессии новообразования. Опухоль способна вызывать подавление иммунного ответа, повышая экспрессию блокирующих молекул, таких как PDL1, как на клетках самой опухоли, так и на опухольинфильтрирующих клетках [35].

Опухолевое микроокружение включает клетки самой опухоли, опухольинфильтрирующие иммунные клетки (лимфоидные и миелоидные), способные стимулировать или ингибировать иммунный ответ, и стромальные клетки (опухольассоциированные фибробласты и эндотелиальные клетки), обуславливающие структурную интеграцию опухоли [36]. FoxP3+/CD4+ Т-регуляторные клетки (Treg) и миелоидные супрессорные клетки (MDSCs) продуцируют противовоспалительные цитокины IL10 и трансформирующий ростовой фактор (Transforming growth factor, TGF) β , ингибируя активность Т-лимфоцитов [5, 6]. NK-клетки вырабатывают цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и протеазы, и секретируют IFN γ , кото-

рый активирует окружающие провоспалительные M1-макрофаги [37]. Противовоспалительные M2-макрофаги блокируют противоопухолевый иммунный ответ, продуцируя IL10 и TGF β , и способствуют метастазированию опухоли путем высвобождения матриксных металлопротеиназ (Matrix metalloproteinases, MMPs) [11]. MMPs и TGF β также секретируются окружающими тучными клетками [38].

PD1 И PDL1 ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Иммунотерапия является одним из методов лечения злокачественных новообразований в онкологии. Десятилетиями шли разработки различных методов иммунотерапии, но в практическом отношении результаты этой работы были не так велики. Однако результаты клинических испытаний ингибиторов «блокаторов иммунной системы» положили начало новой эре в лечении рака, в которой иммунотерапии отведена одна из главных ролей.

Инактивация *in vitro* PD1 увеличивает пролиферацию Т-лимфоцитов, а также продукцию ими цитокинов [39]. Блокирование PDL1 значительно увеличивает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов в кокультуре клеток Т-лимфоцитов и клеток рака яичника, Т-лимфоцитов и клеток немелкоклеточного рака легкого [18, 36].

Синергичный эффект одновременного блокирования двух неперекрывающихся иммунных контрольных точек (PD1 и CTLA4) приводит в эксперименте к регрессии опухоли у 2/3 мышей, что связано с устранением дисфункции Т-лимфоцитов, увеличением их пролиферации и секреции цитокинов, ингибированием супрессивной функции FoxP3+/CD4+ Т-регуляторных клеток (Treg) [28, 40]. Доклинические исследования комбинации блокирования PD1/PDL1 пути с другими иммунотерапевтическими методами продемонстрировали синергизм действия и улучшение активности иммунной системы, что оправдывает рациональность будущих комбинированных исследований на пациентах [1]. В исследованиях продемонстрирована прямая зависимость между высоким уровнем экспрессии PDL1 и неблагоприятными клиническими исходами при остеосаркомах. J. Shen и соавт. предложили метод, основанный на определении РНК, кодирующей PDL1, с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR) для определения уровня экспрессии протеина PDL1 при остеосаркомах [21].

В настоящее время проводятся испытания препаратов (ниволумаб, пембролизумаб), ингибирующих PD1/PDL1 путь, для рецидивирующих или рефрактерных опухолей; Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group, COG) проводит фазы I/II исследования (NCT02304458) монотерапии ниволумабом или в комбинации с ипилиму-

мабом (анти-CTLA4) [41]. Однако, по мнению ряда авторов, применение блокаторов иммунологических контрольных точек может иметь меньшую эффективность в детской онкологии по сравнению со злокачественными новообразованиями у взрослых (меланома, немелкоклеточный рак легкого), что связано с крайне низким процентом возвратных мутаций в детском возрасте (<1 мутации на 1 Mb для детской онкологии по сравнению с 15 на 1 Mb для меланомы у взрослых) [39, 42]. Кроме того, клетки многих сарком не экспрессируют на своей поверхности МНС, который необходим для активации Т-клеточного ответа [41].

Изучение ниволумаба (BMS-936558/MDX-1106) — первого анти-PD1 моноклонального антитела — было начато в 2010 г. В первой фазе клинического исследования приняли участие 39 пациентов с рефрактерными опухолями с метастазированием: с метастатической меланомой, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком почки, простаты. Уже в течение первой фазы испытания препарата был продемонстрирован явный противоопухолевый эффект ниволумаба при его относительной безопасности [43]. Дальнейшие клинические исследования проходили по ускоренной программе, и в декабре 2014 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатической меланомы [44], а в марте 2015 г. — для лечения метастатического рака легкого [45].

Другой анти-PD1 препарат, пембролизумаб (MK-3475), в проведенном исследовании KEYNOTE-001 также показал выраженный противоопухолевый эффект и высокую безопасность [46]. В октябре 2015 г. FDA одобрило применение препарата пембролизумаб в качестве второй линии лечения пациентов с метастатической меланомой и метастатическим раком легкого [45].

Кроме того, в мае 2014 г. была завершена первая фаза клинических испытаний IgG1 анти-PDL1 моноклонального антитела 3-го поколения — атезолизумаба (MPDL3280A). В исследование были включены 175 пациентов, страдавших разными формами рака — немелкоклеточным раком легкого, метастатической меланомой, почечно-клеточным раком. Примерно у 18% больных было зафиксировано уменьшение размеров опухолей. Авторы выяснили, что эффективней препарат был у пациентов с высокой экспрессией PDL1 и гена *CTLA4* [3].

Противоопухолевая активность и выраженность побочных эффектов ингибиторов PDL1 и PD1 довольно схожи. Ведутся работы по выявлению потенциальных различий в противоопухолевом эффекте и выраженности побочных реакций данных препаратов. Так, показано, что при блокировании только PDL1 сохраняется активность PDL2, которая может снижать противоопухолевый иммунный ответ, но при этом сохраняется способ-

ность к предотвращению аутоагрессии против нормальных клеток организма [1].

Перспективной для применения иммунотерапии в детской онкологии является нейробластома, представляющая собой злокачественную солидную опухоль, характерную для раннего детского возраста, которая развивается из симпатической нервной системы и имеет высокий риск метастазирования. Общая выживаемость в целом составляет около 50% [47, 48]. Yu. Мао и соавт. в своем исследовании на мышинной модели (TH-MYCN) продемонстрировали высокий противоопухолевый эффект при применении комбинации высокоселективного ингибитора CSF1R (колониестимулирующего фактора) (BLZ945) и моноклональных анти-PD1/PDL1 антител, что приводило к активации миелоидных супрессорных клеток и ограничению прогрессирования нейробластомы [49].

В настоящее время ведутся работы по изучению экспрессии PDL1 клетками глиомы. По данным ряда авторов, существует прямая зависимость между уровнем экспрессии PDL1 на опухолевых глиальных клетках и степенью злокачественности новообразования [12, 45, 50]. J. Zeng и соавт. в своей работе продемонстрировали, что позитивная экспрессия клетками глиомы головного мозга PDL1 коррелирует с низкой общей и низкой безрецидивной выживаемостью больных, а также с неблагоприятным прогнозом у больных с глиомами IV степени с длительной выживаемостью (общая выживаемость ≥ 12 мес) [6].

PDL1 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Изучение экспрессии молекулы PDL1 на опухолевых клетках и опухольинфильтрирующих Т-лимфоцитах может помочь в оценке эффективности и продолжительности лечения применяемых в иммунотерапии препаратов, нацеленных на блокирование PDL1. В настоящее время не существует стандартизированных методов для оценки экспрессии PDL1. Иммуногистохимическое окрашивание — наиболее распространенный метод, но и он не лишен недостатков. На результаты исследования влияют такие факторы, как качество используемых анти-PDL1 антител и метод фиксации исследуемого материала [37]. PDL1 — динамический маркер, его

экспрессия может изменяться со временем и зависеть от проводимой терапии [1].

Тем не менее иммуногистохимический метод используется для оценки экспрессии PDL1 в соответствии с динамическими изменениями в течение проводимой таргетной терапии. Гиперэкспрессия PDL1 является важным условием для опухолевого роста и метастазирования и выявляется примерно в 50% опухолей человека [5, 40]. Проведенные клинические исследования указывают на то, что уровень экспрессии молекулы PDL1 опухолевыми клетками и клетками опухолевого микроокружения является потенциальным биомаркером прогнозирования течения злокачественных новообразований и может быть использован как предиктор ответа на анти-PD1/PDL1 иммунотерапию [51]. Во многих исследованиях используют анти-PD1/PDL1 моноклональные антитела для анализа связи между развиваемым клиническим улучшением и уровнем экспрессии PD1 на опухольинфильтрирующих Т-лимфоцитах. Большинство из этих исследований показывают, что у пациентов с PDL1-позитивными опухолями развивается больший ответ на терапию, чем у PDL1-негативных [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов регуляции противоопухолевого иммунитета и разработка анти-PD1 и анти-PDL1 препаратов открывают новую эру иммунотерапии в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, рефрактерными к стандартным схемам терапии. В настоящее время ведется множество исследований, направленных на изучение возможности использования ингибиторов конт-рольных точек в терапии таких злокачественных новообразований в детской онкологии, как рак яичников, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, лимфомы, лейкозы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):4–17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
3. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических конт-рольных «точек» («чекпойнтов») // *Медицинская иммунология*. — 2015. — Т.17. — №5 — С. 395–406. [Bogolyubova AV, Efimov GA, Drutskaya MS, Nedospasov SA. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):395–406. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406.

4. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. doi: 10.1038/nm730.
5. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1560–1565. doi: 10.1038/bjc.2013.117.
6. Zeng J, Zhang X, Chen H, et al. Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas. *Oncotarget*. 2016;7(8):8944–8955. doi: 10.18632/oncotarget.6884.
7. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515–548. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
8. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
9. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison J. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4275–4280. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
10. Haworth KB, Leddon JL, Chen CY, et al. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):571–576. doi: 10.1002/pbc.25359.
11. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):759–771. doi: 10.1038/nrc3611.
12. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–212. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
13. Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN-gamma and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood*. 2007;110(1):296–304. doi:10.1182/blood-2006-10-051482.
14. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5(3):206–211. doi: 10.3816/CGC.2006.n.038.
15. Mao Y, Li W, Chen K, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(5):3452–3461. doi: 10.18632/oncotarget.3097.
16. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(6):1733–1741. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384.
17. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(8):2947–2953. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469.
18. Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(3):215–224. doi: 10.1007/s00262-013-1503-x.
19. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011;471(7338):377–381. doi: 10.1038/nature09754.
20. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T-cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682–687. doi: 10.1038/nature04444.
21. Shen JK, Cote GM, Choy E, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in osteosarcoma. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(7):690–698. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0224.
22. Ramsay AG. Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumor T-cell immunity. *Br J Haematol*. 2013;162(3):313–325. doi: 10.1111/bjh.12380.
23. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–824. doi: 10.1093/intimm/dxm057.
24. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–151. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80089-8.
25. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007;13(1):84–88. doi: 10.1038/nm1517.
26. Wang L, Pino-Lagos K, de Vries VC, et al. Programmed death-1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(27):9331–9336. doi: 10.1073/pnas.0710441105.
27. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol*. 2004;173(2):945–954. doi: 10.4049/jimmunol.173.2.945.
28. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223–1225. doi: 10.4161/onci.21335.
29. Good-Jacobson KL, Szumilas CG, Chen L, et al. PD-1 regulates germinal center B-cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. *Nat Immunol*. 2010;11(6):535–542. doi: 10.1038/ni.1877.
30. Flies DB, Chen L. The new B7s: playing a pivotal role in tumor immunity. *J Immunother*. 2007;30(3):251–260. doi: 10.1097/CJI.0b013e31802e085a.

31. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):237–251. doi: 10.1038/nrc3237.
32. Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, et al. Improvement of cancer immunotherapy by combining molecular targeted therapy. *Front Oncol*. 2013;3:136. doi: 10.3389/fonc.2013.00136.
33. Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, et al. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:9–18. doi: 10.4137/CGM.S11285.
34. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
35. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999;5(12):1365–1369. doi: 10.1038/70932.
36. Nelson D, Fisher S, Robinson B. The “Trojan Horse” approach to tumor immunotherapy: targeting the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:789069. doi: 10.1155/2014/789069.
37. Mentlik JA, Cohen AD, Campbell KS. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. *Front Immunol*. 2013;4:481. doi: 10.3389/fimmu.2013.00481.
38. Krstic J, Santibanez JF. Transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases: functional interactions in tumor stroma-infiltrating myeloid cells. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:521754. doi: 10.1155/2014/521754.
39. Watson IR, Takahashi K, Futreal PA, Chin L. Emerging patterns of somatic mutations in cancer. *Nat Rev Genet*. 2013;14(10):703–718. doi: 10.1038/nrg3539.
40. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. PD-L1 interacts specifically with B7-1 to inhibit T cell proliferation. *Immunity*. 2007;27(1):111–122. doi: 10.1016/j.immuni.2007.05.016.
41. Roberts SS, Chou AJ, Cheung NK. Immunotherapy of childhood sarcomas. *Front Oncol*. 2015;5:181. doi: 10.3389/fonc.2015.00181.
42. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251–263. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
43. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–3175. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
44. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*. 2014;74(11):1233–1239. doi: 10.1007/s40265-014-0234-4.
45. Reichert JM. Antibodies to watch in 2015. *MAbs*. 2015;7(1):1–8. doi: 10.4161/19420862.2015.988944.
46. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
47. Johnsen JI, Kogner P, Albihn A, Henriksson MA. Embryonal neural tumours and cell death. *Apoptosis*. 2009;14(4):424–438. doi: 10.1007/s10495-009-0325-y.
48. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2015;66:49–63. doi: 10.1146/annurev-med-011514-023121.
49. Mao Y, Eissler N, Blanc K, et al. Targeting suppressive myeloid cells potentiates checkpoint inhibitors to control spontaneous neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3849–3859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1912.
50. Wilmotte R, Burkhardt K, Kindler V, et al. B7-homolog 1 expression by human glioma: a new mechanism of immune evasion. *Neuroreport*. 2005;16(10):1081–1085. doi: 10.1097/00001756-200507130-00010.
51. Chu F, Neelapu SS. Anti-PD-1 antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: Importance of PD-1+ T-cell subsets. *Oncoimmunology*. 2014;3(1):e28101. doi: 10.4161/onci.28101.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ключагина Юлия Ивановна, студентка 6-го курса Дирекции образовательных программ лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **e-mail:** klyuchagina92@mail.ru,

SPIN-код: 9318-0741, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

Соколова Зинаида Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; **тел.:** +7 (499) 324-10-65,

e-mail: zasokolova@mail.ru, **SPIN-код:** 3053-5482, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4755-5313>

Барышникова Мария Анатольевна, кандидат фармакологических наук, заведующая лабораторией экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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

SPIN-код: 6142-6675, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6688-8423>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1685

Е.В. Неборак, А.В. Лебедева, Е.Г. Головня, И.О. Горячева, В.Н. БайковаРоссийский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Гомоцистеин и полиамины: метаболическая взаимосвязь и ее клиническое значение при химиотерапии ингибиторами фолатного обмена

Гомоцистеин является специфичным маркером токсичности метотрексата и отражает степень подавления фолатного обмена при проведении высокодозной терапии метотрексатом. Сам гомоцистеин также оказывает токсическое действие на организм. Биохимически гомоцистеин связан с системой полиаминов, т.к. S-аденозилметионин является общим предшественником в биосинтезе полиаминов и гомоцистеина. Данные пути могут рассматриваться как взаимосвязанные, взаимовлияющие и конкурирующие. Полиамины — эссенциальные молекулы для процессов пролиферации всех живых клеток, в том числе злокачественных. Уровни полиаминов резко повышаются при онкологических процессах как в самих опухолевых клетках, так и в крови. Полный клинический отклик организма на проводимую терапию сопровождается снижением уровней полиаминов. В связи с этим уровни полиаминов могут использоваться для контроля эффективности проводимой терапии, а взаимосвязь гомоцистеин-полиамины может рассматриваться как биохимическая предпосылка одного из возможных механизмов реализации индивидуального ответа организма. В данном обзоре рассматривается взаимосвязь гомоцистеина с обменом полиаминов, а также ее биологическое и клиническое значение.

Ключевые слова: гомоцистеин, метотрексат, фолатный обмен, S-аденозилметионин, полиамины, путресцин, спермидин, спермин, онкозаболевания, клинический отклик.

(Для цитирования: Неборак Е.В., Лебедева А.В., Головня Е.Г., Горячева И.О., Байкова В.Н. Гомоцистеин и полиамины: метаболическая взаимосвязь и ее клиническое значение при химиотерапии ингибиторами фолатного обмена. Онкопедиатрия. 2017;4(1):56–67. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1685)

56

E.V. Neborak, A.V. Lebedeva, E.G. Golovnya, I.O. Goryacheva, V.N. Baykova

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

Homocysteine and Polyamines: Metabolic Relationship and its Clinical Significance in Folate Inhibitors Chemotherapy

Homocysteine is a specific marker of methotrexate toxicity and reflects the degree of folate metabolism suppression during high-dose methotrexate therapy. Homocysteine itself has also a toxic effect on the organism. Biochemically homocysteine is associated with polyamines because S-adenosylmethionine is a common precursor in the biosynthesis of polyamines and homocysteine. These ways can be seen as interrelated, mutual influencing and competing. Polyamines are essential molecules for the proliferation processes of all living cells, including cancer cells. The levels of polyamines rise sharply in cancer processes in tumor cells, as well as in blood. Complete clinical response to treatment of the organism is accompanied by a decrease in the levels of polyamines. Therefore polyamine levels can be used to monitor effectiveness of therapy, and the link between homocysteine and polyamines can be regarded as a possible prerequisite for biochemical mechanisms of an individual response realization. This report examines the relationship of homocysteine with the polyamines exchange, as well as the biological and clinical significance of this relationship.

Key words: Homocysteine, methotrexate, folate exchange, S-adenosylmethionine, polyamines, putrescine, spermidine, spermine, cancer, clinical response.

(For citation: Neborak E.V., Lebedeva A.V., Golovnya E.G., Goryacheva I.O., Baykova V.N. Homocysteine and Polyamines: Metabolic Relationship and its Clinical Significance in Folate Inhibitors Chemotherapy. Onkopediatria. 2017;4(1):56–67. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1685)

ВВЕДЕНИЕ

При проведении высокодозной химиотерапии метотрексатом (MTX) клинически важным является мониторинг скорости выведения препарата, а также мониторинг маркеров его токсичности. Специфическим маркером токсичности метотрексата, обусловленным механизмом его действия, является гомоцистеин [1–15]. Метаболизм гомоцистеина может протекать либо по пути обратного превращения в метионин — с участием метилтетрагидрофолата, либо по пути превращения в цистеин и далее в глутатион. MTX блокирует путь обратного превращения гомоцистеина в метионин, в результате чего его концентрация в крови резко увеличивается. Многочисленные клинические исследования показали, что повышенные уровни гомоцистеина в плазме тесно связаны с повышенным риском развития некоторых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, инсульта и остеопороза, болезни Альцгеймера [16, 17]. Биохимически гомоцистеин является продуктом превращений аминокислоты метионина, и через «донора» метильных и аминопропильных групп S-аденозилметионин связан с полиаминовым обменом. Полиамины — органические поликатионы — являются эссенциальными для процессов клеточного роста и пролиферации, непосредственно участвуют в процессах транскрипции, трансляции, регуляции активности ионных каналов и фосфорилировании белков [18, 19]. Истощение полиаминового пула приводит к остановке клеточного цикла, а продукты их окисления (перекись водорода, акролеин) оказывают цитотоксическое действие и вызывают апоптоз опухолевых клеток [20, 21]. В данном контексте представляется актуальным анализ взаимосвязи обмена полиаминов с гомоцистеином.

ГОМОЦИСТЕИН И ПУТИ ЕГО ПРЕВРАЩЕНИЯ

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую непротеиногенную аминокислоту, уровни которой регулируются в основном двумя метаболическими путями — реметилизацией и транссульфурированием (рис. 1) [22–24]. Обмен гомоцистеина тесно связан с обменом метионина, который является незаменимой аминокислотой и трансметилюется внутриклеточно в гомоцистеин через S-аденозилметионин (S-adenosylmethionine, SAM). Метионин активируется аденозинтрифосфатом и ферментом метионин-аденозилтрансферазой (Methionine-adenosyltransferase, MAT), что приводит к образованию SAM [1, 25]. SAM является основным биологическим метильным донором в клетках млекопитающих и считается одним из ключевых регуляторов метаболизма, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и гибели клеток [26]. SAM синтезируется из метионина и аденозинтрифосфата при действии единственного фермента — MAT (см. рис. 1), существующего в трех различных изоформах (MATI, MATII и MATIII), которые являются продуктами двух разных генов — MAT1A и MAT2A [27]. Хотя изоферменты MAT катализируют одну и ту же реакцию, они по-разному регулируются их продуктом — SAM. SAM поддерживает экспрессию MAT1A в гепатоцитах, но ингибирует экспрессию MAT2A [27]. В печени млекопитающих MAT1A является маркером дифференцированного, или зрелого, фенотипа печени, в то время как MAT2A — маркером быстрого роста и дедифференцировки [28]. Показано также, что экспрессия гена MAT2A имеет решающее значение для клеточного выживания, тогда как SAM играет ключевую роль в регуляции пролиферации клеток [28, 29].

Снижение концентрации SAM как следствие низкого потребления метионина и дефицита фоли-

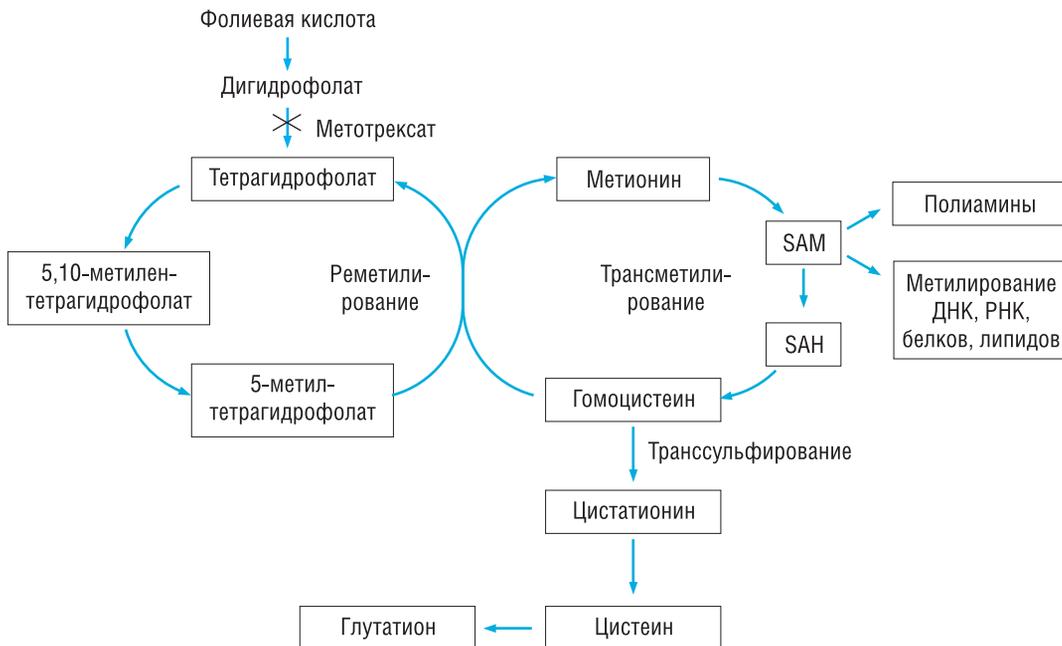


Рис. 1. Взаимосвязь метаболических путей фолата, метионина, гомоцистеина и полиаминов

евои кислоты в основном приводит к дисрегуляции в метилировании ДНК и вовлечено в различные виды рака [30], в том числе и рак ободочной и прямой кишки [31, 32].

Синтезированный SAM может участвовать в двух метаболических путях — трансметилировании и синтезе полиаминов (рис. 2) [1, 26]. SAM, как уже отмечалось, является основным донором биологической метильной группы для различных метилтрансфераз, что приводит к метилированию таких субстратов, как нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), белки и липиды [33], а также к синтезу малых молекул (например, креатина, фосфатидилхолина, адреналина), модификации ксенобиотиков (например, тиолов, арсенита) и инактивации медиаторов (например, адреналина, норадреналина, допамина) [34]. Метилирование ДНК является одной из основных эпигенетических модификаций генома, которая регулирует важные аспекты его функционирования как во время развития, так и у взрослых организмов, в том числе импринтинг и X-хромосомную инактивацию [35].

Продуктом реакции метилирования является S-аденозилгомоцистеин (S-adenosylhomocysteine, SAH), который далее метаболизируется до гомоцистеина с помощью фермента S-аденозилгомоцистеингидролазы [1, 25]. Гомоцистеин, в свою очередь, является ингибитором метилтрансфераз, поэтому соотношение SAM/SAH является важной детерминантой объема внутриклеточного трансметилирования [36–38].

Гомоцистеин может превратиться в цистеин через цистатионин по пути необратимого транссульфирования [39]. Гомоцистеин может также реметилироваться обратно в метионин (см. рис. 1). Сочетание путей трансметилирования и реметилирования представляет собой метиониновый цикл, который происходит в большинстве клеток. Транссульфирование, напротив, имеет ограниченное распределение в тканях и протекает только в печени, почках, кишечнике, поджелудочной железе и надпочечниках [40, 41].

Транссульфирование гомоцистеина в цистеин через цистатионин опосредовано последова-

тельными действиями ферментов цистатионин-β-синтазы и цистатионин-γ-лиазы. Оба фермента нуждаются в витамине В₆ в качестве кофактора. Через путь реметилирования гомоцистеин превращается в метионин с помощью метионин-синтазы или бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы. Для работы первого фермента, действующего вне митохондрий, необходим в качестве кофактора витамин В₁₂, второй фермент находится внутри митохондрий и в качестве кофактора использует бетаин [42–44].

Исследование M. Riedijk с соавт. с использованием изотопной модели выявило, что желудочно-кишечный тракт метаболизирует 20% потребляемого метионина, который в основном подвергается трансметилированию с превращением в гомоцистеин и далее — транссульфированию до цистеина [42]. При этом в желудочно-кишечном тракте осуществляется около 25% всего объема трансметилирования и транссульфирования [40]. В исследовании F. Wilson и соавт. [44] установлено, что печень не играет доминирующей роли в качестве источника плазменного гомоцистеина. Другие ткани с более высоким внутриклеточным уровнем гомоцистеина, чем в плазме, в том числе тонкий кишечник, могут также способствовать гомоцистеинемии.

СИСТЕМА ПОЛИАМИНОВ И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Естественные полиамины путресцин, спермидин и спермин присутствуют почти в каждой живой клетке в высоких микромолярных или низких миллимолярных концентрациях [10]. Обмену полиаминов и его биологической роли посвящено множество обзоров [41, 45–51]. Полиамины синтезируются из аргинина и SAM с участием аргиназы, превращающей аргинин в орнитин, и орнитиндекарбоксилазы (ОДК), катализирующей декарбоксилирование орнитина с образованием путресцина, содержащего две аминогруппы. Пропиламиновый фрагмент от SAM после его декарбоксилирования S-аденозилметиониндекарбоксилазой (S-АМДК)

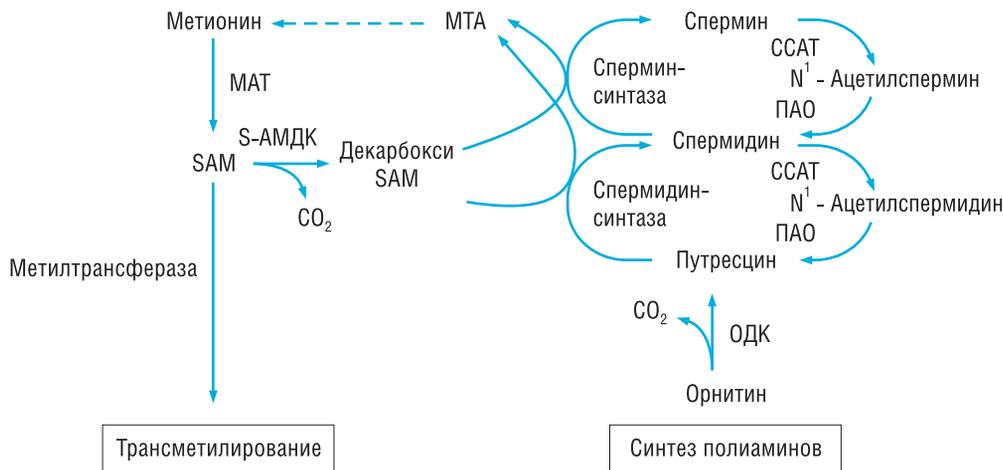


Рис. 2. Метаболические пути S-аденозилметионина

переносится на путресцин или спермидин, что приводит к образованию спермидина или спермина соответственно. Ферменты, участвующие в этих превращениях, — спермидинсинтаза и сперминсинтаза [1, 26]. В отличие от большого количества сообщений о влиянии гомоцистеина на путь клеточного метилирования за счет изменения уровней SAM [39, 42] существует недостаток информации о его влиянии на синтез полиаминов, хотя теоретически гомоцистеин может повлиять на эти пути.

Внутриклеточные спермин и спермидин разлагаются спермидин/спермин N1-ацетилтрансферазой (ССАТ) и N1-ацетилполиаминоксидазой (АПАО). ССАТ является высокоиндуцибельным ферментом, катализирует перенос ацетильной группы из ацетилкофермента А на аминопропильный фрагмент спермина и спермидина. АПАО ранее описывалась как полиаминоксидаза, но преимущественно катализирует окисление N1-ацетилспермина и N1-ацетилспермидина, являющихся продуктом деятельности ССАТ. Продуктами этого окисления являются перекись водорода (H_2O_2), 3-ацетаминопропаналь (3-acetaminopropanale) и путресцин или спермидин в зависимости от исходного субстрата [52–54]. Сперминоксидаза (СМО) млекопитающих является индуцибельным ферментом, который специфически окисляет спермин с образованием H_2O_2 , 3-аминопропанола (3-АП) и спермидина [53, 54]. В дополнение к синтезу *de novo* и деградации клеточные концентрации полиаминов также регулируются трансмембранным транспортом, когда клетки получают полиамины из их окружающей среды или экспортируют их в межклеточное пространство.

Установлено и на протяжении нескольких десятилетий изучается участие полиаминов в процессах клеточной пролиферации [55–58]. Полиамины участвуют в разнообразных процессах, вовлеченных в рост и пролиферацию клеток, таких как регуляция транскрипции и трансляции, регуляция ионных каналов и фосфорилирование белков [59–61]. Являясь поликатионами, они стабилизируют структуру ДНК и макромолекул в процессах репликации и биосинтеза белка. Также показано повышение концентрации полиаминов в плазме крови при различных опухолевых процессах [62–69]. Поскольку полиамины играют важную роль в процессах опухолевой пролиферации, в последние годы они активно используются в качестве терапевтической мишени для поиска новых противоопухолевых препаратов [69–71].

В недавнем исследовании S. Ruseva и соавт. [72] изучалось влияние гомоцистеина на биосинтез полиаминов. Установлено, что d8-меченые аминопропильные фрагменты включаются в метионин и далее в спермидин и спермин во всех тканях. При этом было выявлено разнонаправленное в количественном отношении действие гомоцистеина на биосинтез полиаминов в зависимости от типа ткани. Так, концентрации спермидина и сперми-

на значительно снижались во всех образцах тканей и плазме за исключением мозга, почек и аорты: в ткани мозга и почек концентрации обоих полиаминов оказались повышенными более чем в пять раз, в аорте наблюдалось небольшое повышение концентрации спермина. Эти данные могут внести определенный вклад в понимание механизмов токсичности гомоцистеина.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБМЕНОМ ПОЛИАМИНОВ, ФОЛАТНЫМ ОБМЕНОМ И ГОМОЦИСТЕИНОМ

Исследования с использованием изотопов показали относительное восстановление количества метионина в организме за счет обратного превращения гомоцистеина в метионин в ходе реметилирования [73, 74]. Сложность измерения скорости реметилирования гомоцистеина заключается в том, что данная реакция может осуществляться двумя ферментативными путями: катализироваться повсеместно присутствующей метионинсинтетазой, использующей 5-метилтетрагидрофолат в качестве метильного донора, а также фолатнезависимым путем с помощью бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (см. рис. 1), экспрессируемой только в печени и почках [40]. Ряд работ был посвящен разработкам методик, которые позволили бы различить метильные группы, переносимые двумя гомоцистеин-метилтрансферазами [75–77]. Результаты этих исследований показали, что плазменные уровни реметилированного метионина зависят в большей степени от дефицита предшественника бетаина — холина, а не дефицита фолиевой кислоты. Данный факт может позволить ориентировочно судить о типе и тяжести метаболических блоков, которые вызывают гипергомоцистеинемию [76–79].

Несмотря на большую чувствительность уровней гомоцистеина к дефициту холина, чем фолата, гомоцистеин является специфичным маркером токсичности блокатора фолатного обмена метотрексата [3, 4]. МТХ препятствует образованию тетрагидрофолата, ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу [79]. Дигидрофолат не восстанавливается в тетрагидрофолат, который необходим для превращения гомоцистеина в метионин (см. рис. 1), поэтому накопление гомоцистеина при введении высокодозной МТХ является биохимической основой отражения степени подавления синтеза фолатов [80]. Таким образом, уменьшение обратного превращения гомоцистеина в метионин на фоне действия метотрексата не может оказывать влияния на полиаминовый обмен, поскольку ожидается приводить к уменьшению образования их предшественника SAM.

Описанная взаимосвязь фолатного обмена с обменом полиаминов создает предпосылки для влияния агентов, вмешивающихся в фолатный обмен, на обмен полиаминов. В литературе описаны работы, посвященные как прямому влиянию

антиметаболитов — ингибиторов фолатного обмена, в частности метотрексата, на обмен полиаминов, так и изучению возможности использования изменений показателей полиаминового обмена, вызываемых данными агентами, в качестве биохимических маркеров для оценки эффективности проводимой терапии. Следует отметить, что объем публикаций в данном направлении несколько ограничен, что открывает определенное поле для исследований.

ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ФОЛИЕВОГО ОБМЕНА НА СИСТЕМУ ПОЛИАМИНОВ

Антагонист фолиевой кислоты МТХ ингибирует синтез тетрагидрофолата, пиримидинов и пуринов, и индуцирует дифференциацию в нескольких клеточных типах. В экспериментах на клетках рака толстой кишки HT29 метотрексат в концентрации 1 μM уменьшал пролиферацию и индуцировал дифференциацию, что сопровождалось заметным сокращением внутриклеточных концентраций полиаминов [81]. Было установлено также, что клетки с гиперэкспрессией ОДК устойчивы к МТХ-индуцированному апоптозу за счет снижения внутриклеточного образования активных форм кислорода (АФК) [82]. МТХ может вызвать каспаза-зависимый апоптоз в клетках HL-60 и способствует генерации АФК, что сопровождается разрушением митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi$). Путресцин и поглотители АФК могут ингибировать апоптоз, вызванный МТХ, за счет снижения внутриклеточного уровня АФК. Гиперэкспрессия ОДК в родительских клетках приводила к тому же эффекту, что путресцин и поглотители АФК. Кроме того, избыточная экспрессия ОДК предотвращает снижение уровня Bcl-2, поддерживающего $\Delta\psi$, высвобождение цитохрома С и активацию каспаз 9 и 3, следующую за обработкой МТХ. На мононуклеарных клетках периферической крови было показано [83], что спермидин концентрационно-независимым образом полностью блокирует в эксперименте ингибирующий эффект 10^{-6}M МТХ на продукцию иммуноглобулинов М и М-РФ мононуклеарными клетками периферической крови. Из этого следует, что указанное действие МТХ реализуется с участием системы полиаминов [83]. Показана также модулирующая роль полиаминов при метотрексатиндуцированном повреждении слизистой оболочки кишечника [84].

Обзор van Ede с соавт. [85] имел целью актуализировать текущее представление механизма действия низких доз МТХ при лечении пациентов с ревматоидным артритом с акцентом на механизмах токсичности. По мнению исследователей, побочные эффекты метотрексата могут лишь частично быть объяснены антагонизмом с фолиевой кислотой и могут также зависеть от его действия на другие сопряженные метаболические пути. К последним относят гомоцистеин-метионин-полиаминовый путь и пуриновый обмен.

В работе G. Neshar и T. Moore [86] исследовалось противоопухолевое действие ингибитора полиаминового биосинтетического пути метилглиоксаль-бисгуанил-гидразона (МГБГ) на линиях клеток остеосаркомы человека KHOS-240S, MG-63 и G-292, а также его действие в сочетании с противоопухолевыми препаратами — МТХ и адриамицином. Рост этих культивированных клеток остеосаркомы подавлялся МГБГ дозозависимым образом, уровни спермидина и спермина были дозозависимо снижены, противоопухолевый эффект МГБГ аддитивно потенцировался комбинированной терапией с МТХ и адриамицином.

В 1980-е годы изучалось влияние истощения уровней полиаминов на клеточную гибель *in vitro*, вызванную специфическими агентами, влияющими на клеточный цикл (винкристином и МТХ), на модели клеток опухоли головного мозга крыс 9L с использованием показателя колониеобразующей эффективности в качестве экспериментальной конечной точки [87]. Гибель клеток через 24 ч инкубации с винкристином или МТХ была снижена по сравнению с контролем в клетках 9L, предварительно обработанных 1 мМ альфа-дифторметилорнитиним — необратимым ингибитором ОДК. Устранение альфа-дифторметилорнитин-индуцированного истощения полиаминов добавлением 1 мМ экзогенного путресцина предотвращало снижение винкристиновой и метотрексатной цитотоксичности. После 48-часовой обработки 1 мМ альфа-дифторметилорнитиним число митотически активных клеток в асинхронно растущих культурах клеток 9L было заметно снижено. Полагают, что уменьшение гибели клеток под действием винкристина и МТХ оказалось результатом ингибирования прохождения ими клеточного цикла, вызванного истощением полиаминов, из-за чего снизилось количество клеток в чувствительных к медикаментам фазах, что привело к уменьшению гибели клеток, вызванной препаратами [87]. Данный факт представляет определенный интерес, поскольку может служить одним из объяснений сложностей, с которыми сталкиваются исследователи при разработке противоопухолевых препаратов на основе агентов, влияющих на биосинтез полиаминов.

Были проведены сравнения между метаболическими эффектами тератогенов дифенилгидантоина (ДФГ), вызывающего эмбриональный фолатный антагонизм на модели синдрома гидантоинового плода у животных, и антагониста фолиевой кислоты — 9-метил-птероилглутаминовой кислоты (9-метил-ПГК) [88, 89]. ДФГ ингибирует ОДК и, соответственно, вызывает снижение уровня путресцина, а также образующихся из него полиаминов — спермидина и спермина. В противоположность этому у эмбрионов крыс, получавших 9-метил-ПГК, активность ОДК находилась на уровне, сходном с контрольной группой, а также были повышены уровни путресцина, спермидина и спермина. В сравнении с работой R. Singh и соавт. [81],

видимо, можно предположить, что антифолаты MTX и 9-метил-ПГК действуют на полиаминовый обмен разными путями.

D. Russell [89] проводил исследование влияния MTX на уровни активности ключевых ферментов их биосинтеза в опухолевой ткани. *In vivo* был проведен эксперимент на мышах BDF1 с подсаженными клетками лейкемии L1210, взятыми от мышей-носителей асцитных опухолей DBA/2. В качестве объекта исследования была выбрана селезенка, поскольку она быстро инвазируется асцитными опухолевыми клетками и таким образом точно отражает активность опухоли в течение всего времени ее развития. MTX — наиболее эффективный антилейкемический препарат с точки зрения увеличения медианы выживаемости — также продемонстрировал лучшую результативность по сравнению с цитозин-арабинозидом в отношении ингибирования ферментов биосинтеза полиаминов и снижения накопления полиаминов опухолевыми клетками. Уровни полиаминов составили 54,8% для путресцина, 33,9% — для спермидина, 64,8% — для спермина по сравнению с контрольной группой мышей с опухолями, и соответственно 79; 56 и 48,9% по сравнению с контрольной группой здоровых мышей. Разная степень снижения уровней полиаминов по сравнению таковыми в указанных группах может говорить о различии механизмов, вовлеченных в этот процесс в группе здоровых мышей и в группе мышей с опухолями. Активность ОДК снижалась на фоне действия метотрексата до уровня 80% по сравнению с нелечеными животными-опухоленосителями, но не достигала исходных нормальных значений, оставаясь в 3 раза выше активности, показанной для здоровых мышей [89].

УРОВНИ ПОЛИАМИНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛИ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА

Кратко рассмотрим несколько работ, посвященных исследованиям возможности использования показателей полиаминового обмена в качестве критериев ответа организма на проводимую терапию для контроля ее эффективности.

Признание значимости уровней полиаминов и внимание к их изменениям при проведении противораковой лекарственной терапии может иметь клиническое применение. К такому выводу пришли S. Watanabe и соавт. [90], изучавшие действие MTX на массу тела, вес органа и концентрации путресцина, спермидина, спермина, которые измеряли в 14 различных тканях у крыс после 5-дневного введения MTX. Все три полиамина показали статистически значимое снижение в тимусе и селезенке животных. Уровни путресцина были снижены в семенных пузырьках, почках, печени и тонком кишечнике крыс, получавших MTX.

Исследование M. Taniguchi с соавт. [91] показало, что уровни полиаминов могут быть использованы в качестве биохимических маркеров для

мониторинга эффективности химиотерапии опухолей мочевого пузыря. В эксперименте *in vivo* на крысах изучалось, могут ли изменения уровней полиаминов в тканях и крови быть полезными биохимическими маркерами для мониторинга эффективности химиотерапии опухолей мочевого пузыря. Определялись концентрации полиаминов в мочевом пузыре и в крови самцов крыс линии F344 с карциномой мочевого пузыря, индуцированной N-бутил-N-(4-гидроксibuтил)-нитрозамином после химиотерапии цисплатином, MTX и пирарубицином (Pirarubicin). Уровни спермидина, спермина и полиаминов в целом как в мочевом пузыре, так и в крови леченых крыс были значительно ниже, чем в контрольной группе животных. В клиническом исследовании, опубликованном этой же группой ученых [92], авторы делают вывод о полезности использования уровней полиаминов крови в качестве биохимических маркеров для мониторинга эффективности химиотерапии при опухоли мочевого пузыря. Концентрации полиаминов в крови были определены у 26 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря после химиотерапии цисплатином, MTX и пирарубицином с последующим хирургическим лечением. Средняя скорость регрессии опухоли после химиотерапии составила 40,8%. Через 1 нед после проведения химиотерапии уровни спермина и общий уровень полиаминов у больных с полным и частичным клиническим ответом были значительно ниже, чем у больных без клинического ответа. Аналогично через 1 нед после химиотерапии уровни спермина и общие уровни полиаминов у больных с 3-й и 2-й степенями патоморфоза были значительно ниже, чем у пациентов со степенью 1b, 1a и 0. Показана также корреляция между снижением уровней путресцина и спермидина и клинической ремиссией, и, наоборот, клиническое прогрессирование на фоне увеличения уровней полиаминов крови у больных с диагностированным раком молочной железы IV стадии [93]. Эти факты установлены для комбинированного химиотерапевтического лечения, включавшего комбинации карминомицин-дибромодульцитол и циклофосфамид-метотрексат-5-фторурацил.

MTX вмешивается в полиаминовый метаболизм в противоположность преднизону и гидроксихлорохину, что связано с его терапевтическим эффектом при ревматоидном артрите [94]. Известен факт повышения уровней полиаминов в активированных лимфоцитах, в том числе лимфоцитах периферической крови, у пациентов с ревматоидным артритом, что играет важную роль в модуляции иммуноопосредованных клеточных реакций. Исследования *in vitro* показали, что MTX вмешивается в полиаминовый синтез. В исследовании были оценены реакции полиаминового обмена в ответ на введение метотрексата в сравнении с другими антиревматоидными агентами и установлено, что они коррелируют с клиническим и иммунологическим ответом. Содержание полиаминов

в лимфоцитах периферической крови определяли у 14 больных ревматоидным артритом в начале лечения МТХ (n=8), гидроксихлорохином (n=3) или преднизолоном (n=3), а затем ежемесячно в течение 4 мес. Ежемесячно оценивали также синтез IgM-ревматоидного фактора в лимфоцитах периферической крови и болезненность суставов. Были получены следующие результаты. Уровень полиаминов (спермина и спермидина) достоверно снизился на 55% за 3 мес в группе метотрексата по сравнению с 4 и 9% в группах гидроксихлорохинона и преднизолона соответственно. Однако групповые различия в клиническом и иммунном ответе не были значимыми. В группе МТХ была положительная корреляция между уровнями полиаминов и болезненностью суставов. Такой корреляции не наблюдалось в других группах [94].

Еще одна работа представляется достойной внимания. Доступные исследования указывают, что полиамины и метилирование ДНК прямо или косвенно взаимосвязаны метаболически и физиологически в отношении регулирования роста клеток, дифференцировки и развития рака. Как полиаминовый метаболизм, так и метилирование ДНК играют важную роль в нормальном и злокачественном росте. Эти соображения приводят к предположению, что, воздействуя на оба пути, можно достичь более глубокого и эффективного ингибирующего действия на рост злокачественных клеток. Специфические ингибиторы или препараты, которые вмешиваются в эти метаболические пути, оказались потенциальными противоопухолевыми агентами. Поскольку ДНК-метилирование и метаболизм полиаминов зависит от общего предшественника SAM, можно предположить наличие взаимосвязи между обоими путями. В предыдущих исследованиях было показано, что 6-МП (6-меркаптопурин) — хорошо известный препарат для лечения острого лимфобластного лейкоза, так же как МТХ, ингибирует метилирование ДНК и индуцирует апоптоз в злокачественных клетках крови. Результаты клинической практики показали, что комбинированное лечение 6-МП, МТХ и препаратами, затрагивающими полиаминовый метаболизм, имеет аддитивное или синергетическое воздействие на рост, выживаемость и/или апоптоз лейкозных клеток. Такая комбинированная терапия может иметь большое клиническое значение для пациентов, у которых терапия с использова-

нием ингибиторов пуринового обмена оказалась неудачной [95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга высоких доз метотрексата гомоцистеин является чувствительным и специфичным маркером его токсичности, биохимической основой чего служит антифолатный механизм действия этого противоопухолевого препарата. Метаболически гомоцистеин связан с такими важными механизмами, как трансметилирование и, соответственно, эпигенетическая регуляция работы генома, антиоксидантная защита организма, полиаминовый обмен. В обзоре рассмотрены сложные взаимосвязи указанных метаболических путей. Ввиду наличия общего биохимического предшественника для гомоцистеина и полиаминов — S-аденозилметионина — пути образования гомоцистеина и полиаминов оказываются взаимосвязанными и в некоторой степени конкурентными, а также могут взаимно влиять друг на друга. Можно утверждать, что гомоцистеин является чувствительным и специфическим маркером степени подавления фолатного обмена. Уровни полиаминов, в свою очередь, могут служить отражением наблюдаемого ответа организма на проводимую противоопухолевую терапию и терапию антифолатными препаратами в частности. Несмотря на то, что эти пути изучаются уже на протяжении десятилетий, многие нюансы остаются невыясненными и открывают широкую область для исследований. Раскрытие новых закономерностей в изменении полиаминового обмена в его взаимосвязи с пре-вращениями гомоцистеина в ходе мониторинга терапии высоких доз метотрексата, как представляется, внесет вклад в понимание механизмов ответа организма на проводимое лечение, будет иметь клиническое значение и способствовать персонализации лекарственной терапии пациентов с онкозаболеваниями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borman P, Taşbaş Ö, Karabulut H, Tükün A, Yorgancıoğlu R. Thymidylate synthase genetic polymorphism and plasma total homocysteine level in a group of Turkish patients with rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and methotrexate toxicity. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Nov-Dec;55(6):485–92. doi: 10.1016/j.rbr.2014.12.001.
2. Kubota M, Nakata R, Adachi S, Watanabe K, Heike T, Takeshita Y, Shima M. Plasma homocysteine, methionine and S-adenosylhomocysteine levels following high-dose methotrexate treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia or Burkitt lymphoma: association with hepatotoxicity. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jul;55(7):1591–5. doi: 10.3109/10428194.2013.850684.

3. Rühls H, Becker A, Drescher A, Panetta JC, Pui CH, Relling MV, Jaehde U. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2012;7(9):e46015. doi: 10.1371/journal.pone.0046015.
4. Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. Биохимические критерии токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2015. — №1 — С. 82–89. [Strizhevskaya AM, Golovnya EG, Dzampaev AZ, et al. Biochemical criteria of toxicity of therapy with high doses of methotrexate in children with osteosarcoma. *Advances in molecular oncology*. 2015;(1):82–89. (In Russ).]
5. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Лебедева А.В., и др. Задержка выведения метотрексата у ребенка с остеосаркомой // *Детская онкология*. — 2011. — №2 — С. 39–41. [Strizhevskaya AM, Pogodina EA, Lebedeva AV, et al. Zaderzhka vyvedeniya metotrek-sata u rebenka s osteosarkomoi. *Pediatric oncology*. 2011;(2):39–41. (In Russ).]
6. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Лебедева А.В., и др. Гепатотоксичность при терапии метотрексатом детей с остеосаркомой // *Детская онкология*. — 2012. — №1–2 — С. 87–90. [Strizhevskaya AM, Pogodina EA, Lebedeva AV, et al. Gepatotoksichnost' pri terapii metotreksatom detei s osteosarkomoi. *Pediatric oncology*. 2012;(1–2):87–90. (In Russ).]
7. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Шварова А.В., и др. Гомоцистеин — биохимический критерий токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой // *Детская онкология*. — 2013. — №1–3 — С. 39–42. [Strizhevskaya AM, Pogodina EA, Shvarova AV, et al. Gomotsistein — biokhimicheskii kriterii toksichnosti terapii vysokimi dozami metotreksata u detei s osteosarkomoi. *Pediatric oncology*. 2013;(1–3):39–42. (In Russ).]
8. Стрижевская А.М., Шварова А.В., Иванова Н.М., Байкова В.Н. Влияние терапии высокими дозами метотрексата на активность антиоксидантных ферментов у детей, больных остеосаркомой // *Детская онкология*. — 2012. — №4 — С. 23–28. [Strizhevskaya AM, Shvarova AV, Ivanova NM, Baikova VN. Vliyanie terapii vysokimi dozami metotreksata na aktivnost' antioksidantnykh fermentov u detei, bol'nykh osteosarkomoi. *Pediatric oncology*. 2012;(4):23–28. (In Russ).]
9. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Шварова А.В., и др. Гомоцистеин — биохимический показатель токсичности ВД МТХ при остеосаркоме у детей. / V Съезд детских онкологов России: «Детская онкология РФ»; Июнь 5–7, 2012; Москва. [Strizhevskaya AM, Pogodina EA, Shvarova AV, et al. Gomotsistein — biokhimicheskii pokazatel' toksichnosti VD MTKh pri osteosarkome u detei. (Congress proceedigs) V S'ezd detskikh onkologov Rossii: «Detskaya onkologiya RF»; 2012 jun 5–7; Moscow. (In Russ).]
10. Стрижевская А.М., Погодина Е.А., Шварова А.В., и др. Биохимические показатели гепатотоксичности при ВД МТХ у детей. / V Съезд детских онкологов России: «Детская онкология РФ»; Июнь 5–7, 2012; Москва. — С. 52. [Strizhevskaya AM, Pogodina EA, Shvarova AV, et al. Biokhimicheskie pokazateli hepatotoksichnosti pri VD MTKh u detei. (Congress proceedigs) V S'ezd detskikh onkologov Rossii: «Detskaya onkologiya RF»; 2012 jun 5–7; Moscow. p. 52. (In Russ).]
11. Погодина Е.А., Стрижевская А.М., Шварова А.В., и др. Опыт применения препаратов адеметионина для коррекции нарушений антиоксидантного статуса у детей, получающих терапию высокими дозами метотрексата. / V Съезд детских онкологов России: «Детская онкология РФ»; Июнь 5–7, 2012; Москва. — С. 54. [Pogodina EA, Strizhevskaya AM, Shvarova AV, et al. Opyt primeneniya preparatov ademetionina dlya korrektsii narushenii antioksidantnogo statusa u detei, poluchayushchikh terapiyu vysokimi dozami metotreksata. (Congress proceedigs) V S'ezd detskikh onkologov Rossii: «Detskaya onkologiya RF»; 2012 jun 5–7; Moscow. p. 54. (In Russ).]
12. Погодина Е.А., Стрижевская А.М., Шварова А.В., и др. Изменения антиоксидантного статуса у детей, больных остеосаркомой, при терапии высокими дозами метотрексата. / V Съезд детских онкологов России: «Детская онкология РФ»; Июнь 5–7, 2012; Москва. — С. 55. [Pogodina EA, Strizhevskaya AM, Shvarova AV, et al. Izmeneniya antioksidantnogo statusa u detei, bol'nykh osteosarkomoi, pri terapii vysokimi dozami metotreksata. (Congress proceedigs) V S'ezd detskikh onkologov Rossii: «Detskaya onkologiya RF»; 2012 jun 5–7; Moscow. p. 55. (In Russ).]
13. Байкова В.Н., Стрижевская А.М., Лебедева А.В. Биохимические исследования. В кн.: *Детская онкология. Национальное руководство*. — М.; 2012. — С. 89–99. [Baikova VN, Strizhevskaya AM, Lebedeva AV. *Biokhimicheskie issledovaniya*. In: *Detskaya onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow; 2012. p. 89–99. (In Russ).]
14. Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Кулешова И.С., и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата при применении его в высоких дозах для лечения остеосаркомы у детей // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. — 2016. — №1 — С. 48–53. [Strizhevskaya AM, Golovnya EG, Kuleshova IS, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high doses for osteosarcoma treatment in children. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(1):48–53 (In Russ).]
15. Стрижевская А.М., Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. Потенциальный критерий фармакодинамического эффекта высоких доз метотрексата — гомоцистеин // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2014. — №2 — С. 40–44. [Strizhevskaya AM, Senzhapova ER, Dzampaev AZ, Baikova VN. Potential marker of the pharmacodynamic effect of high doses of methotrexate — homocysteine. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2014;(2):40–44. (In Russ).]

16. MacCoss MJ, Fukagawa NK, Matthews DE. Measurement of intracellular sulfur amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E947–E955.
17. Schulz RJ. Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:718–723. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0cfe3
18. Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of protein synthesis by polyamines. *IUBMB Life.* 2015 Mar;67(3):160–9. doi: 10.1002/iub.1363.
19. Pasini A, Caldarera CM, Giordano E. Chromatin remodeling by polyamines and polyamine analogs. *Amino Acids.* 2014 Mar;46(3):595–603. doi: 10.1007/s00726-013-1550-9.
20. Park MH, Igarashi K. Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases. *Biomol Ther.* (Seoul). 2013;21:1–9. doi: 10.4062/biomolther.2012.097
21. Uemura T, Nakamura M, Sakamoto A, Suzuki T, Dohmae N, Terui Yu, Tomitori H, Casero RA, Kashiwagi K, Igarashi K. Decrease in acrolein toxicity based on the decline of polyamine oxidases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2016;79:151–157. doi: 10.1016/j.biocel.2016.08.039
22. Finkelstein J. The metabolism of homocysteine: pathway and regulation. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:S40–S44.
23. Bauchart-Thevret C, Stoll B, Burrin DG. Intestinal metabolism of sulfur amino acids. *Nutrition Research Reviews.* 2009;22:175–187. doi: 10.1017/S0954422409990138
24. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine — low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:265–273.
25. Miller A, Kelly G. Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease. *Alternative Medicine Review.* 1997;2:234–254.
26. Martinez-Lopez N, Varela-Rey M, Ariz U, et al. S-adenosylmethionine and proliferation: new pathways, new targets. *Biochem Soc Trans.* 2008;36:848–852. doi: 10.1042/BST0360848
27. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr.* 2006;136:1636S–1640S.
28. Lu SC, Mato JM. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer. *Alcohol.* 2005;35:227–234. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.03.011
29. Ito K, Ikeda S, Kojima N, et al. Correlation between the expression of methionine adenosyltransferase and the stages of human colorectal carcinoma. *Surg Today.* 2000;30:706–710. doi: 10.1007/s005950070081
30. Carrer A, Wellen K. Metabolism and epigenetics: a link cancer cells exploit. *Curr Opin Biotechnol.* 2015 August;34:23–29. doi:10.1016/j.cop-bio.2014.11.012.
31. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, et al. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J.* 2002;16:15–26. doi: 10.1096/fj.01-0401
32. Kim YI. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *J Nutr.* 2005;135:2703–2709.
33. Chen H, Xia M, Lin M, et al. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells. *Gastroenterology.* 2007;133:207–218. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.114
34. Chiang PK, Gordon RK, Tai J, et al. S-adenosylmethionine and methylation. *FASEB J.* 1996;10:471–480.
35. Brosnan JT, da Silva R, Brosnan ME. Amino acids and the regulation of methyl balance in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:52–57. doi: 10.1097/MCO.0b013e3280110171
36. Cantoni GL. The centrality of S-adenosylhomocysteinase in the regulation of the biological utilization of S-adenosylmethionine in Biological Methylation and Drug Design. Experimental and Clinical Roles of S-adenosyl-methionine. *Clifton, NJ: The Humana Press.* 1986. P. 227–38. doi: 10.1007/978-1-4612-5012-8_19
37. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990;1:228–37. doi: 10.1016/0955-2863(90)90070-2
38. Chen N, Yang F, Capecci L, et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. *FASEB J.* 2010;24:2804–2821. doi: 10.1096/fj.09-143651
39. Shoveller AK, Stoll B, Ball RO, et al. Nutritional and functional importance of intestinal sulfur amino acid metabolism. *J Nutr.* 2005;135:1609–1612. doi: 10.1017/S0954422409990138
40. Moinard C., Cynober L., de Bandt J. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr.* 2005; 24:184–197. doi: 10.1016/j.clnu.2004.11.001
41. Chang H, Zhang T, Zhang Z, et al. Tissue-specific distribution of aberrant DNA methylation associated with maternal low-folate status in human neural tube defects. *J Nutr Biochem.* 22 (2011);1172–1179. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.10.003
42. Riedijk MA, Stoll B, Chacko S, et al. Methionine transmethylation and transsulfuration in the piglet gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:3408–3413. doi: 10.1073/pnas.0607965104
43. Storch KJ, Wagner DA, Burke JF, et al. Quantitative study in vivo of methionine cycle in humans using [methyl-2H3]- and [1-13C]methionine. *Am J Physiol.* 1988;255:E322–E331.
44. Wilson FA, van den Borne JJ, Calder AG, et al. Tissue methionine cycle activity and homocysteine metabolism in female rats: impact of dietary methionine and folate plus choline. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E702–E713. doi: 10.1152/ajpendo.90670.2008
45. Reik W, Dean W. DNA methylation and mammalian epigenetics. *Electrophoresis.* 2001;22:2838–2843. doi: 10.1002/1522-2683(200108)22:14<2838::AID-ELPS2838>3.0.CO;2-M

46. Michael AJ. Biosynthesis of polyamines and polyamine-containing molecules. *Biochem J*. 2016 Aug 1;473(15):2315–29. doi: 10.1042/BCJ20160185
47. Nakanishi S, Cleveland JL. Targeting the polyamine-hypusine circuit for the prevention and treatment of cancer. *Amino Acids*. 2016 Jun 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00726-016-2275-3
48. Bassiri H, Benavides A, Haber M, Gilmour SK, Norris MD, Hogarty MD. Translational development of difluoromethylornithine (DFMO) for the treatment of neuroblastoma. *Transl Pediatr*. 2015 Jul;4(3):226–38. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.06.
49. Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:781–792. doi: 10.1038/nrc1454
50. Nowotarski SL, Feith DJ, Shantz LM. Skin Carcinogenesis Studies Using Mouse Models with Altered Polyamines. *Cancer Growth Metastasis*. 2015 Aug 9;8(Suppl. 1):17–27. doi: 10.4137/CGM.S21219. eCollection 2015.
51. Фролов В.А., Сяткин С.П., Гридина Н.Я., Драгунцова Н.Г., Веселова О.И., Чунихин А.Ю., Маслов В.П., Ушенин Ю.В. Механизм иммуносупрессии при глиомах головного мозга. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011. С. 11–17.
52. Lee J, Sperandio V, Frantz DE, et al. An alternative polyamine biosynthetic pathway is widespread in bacteria and essential for biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *J Biol Chem*. 2009;284:9899–9907. doi: 10.1074/jbc.M900110200
53. Tait GH. A new pathway for the biosynthesis of spermidine. *Biochem Soc Trans*. 1976;4:610–612.
54. Yamamoto S, Nagata S, Kusaba K. Purification and characterization of homospermidine synthase in *Acinetobacter tartarogenes* ATCC 31105. *J Biochem*. 1993;114:45–49.
55. Ober D, Harms R, Witte L, Hartmann T. Molecular evolution by change of function. alkaloid-specific homospermidine synthase retained all properties of deoxyhypusine synthase except binding the eIF5A precursor protein. *J Biol Chem*. 2003;278:12805–12812. doi: 10.1074/jbc.M207112200
56. Takahashi T, Kakehi JI. Polyamines: ubiquitous polyamines with unique roles in growth and stress responses. *Ann Bot (Lond)*. 2010;105:1–6. doi: 10.1093/aob/mcp259
57. Pegg AE. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life*. 2009;61:880–894. doi: 10.1002/iub.230
58. Anthony E. Pegg, Robert A. Casero Jr. Current Status of the Polyamine Research Field. *Methods Mol Biol*. 2011;720:3–35. doi:10.1007/978-1-61779-034-8_1.
59. Wu H, Min J, Ikeguchi Y, et al. Structure and mechanism of spermidine synthases. *Biochemistry*. 2007;46:8331–8339. doi: 10.1021/bi602498k
60. Wu H, Min J, Zeng H, McCloskey DE, et al. Crystal structure of human spermine synthase: implications of substrate binding and catalytic mechanism. *J Biol Chem*. 2008;283:16135–16146. doi: 10.1074/jbc.M710323200
61. Pegg AE, Michael AJ. Spermine synthase. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:113–121. doi: 10.1007/s00018-009-0165-5
62. Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42:39–51. doi: 10.1016/j.biocel.2009.07.009
63. Tabib A, Bachrach U. Activation of the proto-oncogene c-myc and c-fos by c-ras: involvement of polyamines. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202:720–727. doi: 10.1006/bbrc.1994.1990
64. Panagiotidis CA, Artandi S, Calame K, Silverstein SJ. Polyamines alter sequence-specific DNA-protein interactions. *Nucleic Acids Res*. 1995;23:1800–1809 doi: 10.1093/nar/23.10.1800
65. Childs AC, Mehta DJ, Gerner EW. Polyamine-dependent gene expression. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:1394–1406. doi: 10.1007/s00018-003-2332-4
66. Seiler N. Polyamine oxidase, properties and functions. *Prog Brain Res*. 1995;106:333–344.
67. Casero RA, Pegg AE. Polyamine catabolism and disease. *Biochem J*. 2009;421:323–338.
68. Pegg AE. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life*. 2009;61:880–894. doi: 10.1002/iub.230
69. Battaglia V, DeStefano C, et al. Polyamine catabolism in carcinogenesis: potential targets for chemotherapy and chemoprevention. *Amino Acids Apr*. 2013. doi: 10.1007/s00726-013-1529-6.
70. Сяткин С.П., Неборак Е.В., Федорончук Т.В., и др. Прогнозирование антипролиферативных свойств производных анилинового ряда и диоксаборининопиридина путем оценки их влияния на скорость окислительного дезаминирования путресцина и полиаминов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2011. — Т.9. — №10 — С. 53–56. [Syatkin SP, Neborak KV, Fedoronchuk TV, et al. Prediction of antiproliferative properties of dioxaborinopyridine and aniline derivatives as evaluation of its influence on rate of oxidative deamination of putrescine and polyamines. *Problems of biological, medical, and pharmaceutical chemistry*. 2011;9(10):53–56. (In Russ).]
71. Сяткин С.П., Березов Т.Т., Федорончук Т.В., и др. Влияние химических аналогов полиаминов, декарбоксилированного орнитина и S-аденозилметионина на скорость синтеза полиаминов в тест-системах из тканей с повышенной пролиферацией // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2010. — №3 — С. 9–14. [Syatkin SP, Berezov TT, Fedoronchuk TV, et al. The influence of chemical polyamines analogs, decarboxylated ornithine and s-(adenosyl)-methionine on the polyamine synthesis velocity in test-systems from tissues with high proliferation. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2010;(3):9–14. (In Russ).]

72. Ruseva S, Lozanov V, Markova P, Girchev R, Mitev V. In vivo investigation of homocysteine metabolism to polyamines by high resolution accurate mass spectrometry and stable isotope labeling. *Analytical Biochemistry*. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.007>.
73. Ball RO, Courtney-Martin G, Pencharz PB. The in vivo sparing of methionine by cysteine in sulfur amino acid requirements in animal models and adult humans. *J Nutr*. 2006;136:1682S–1693S. doi:
74. Storch KJ, Wagner DA, Burke JF, et al. [1-13C; methyl-2H3]methionine kinetics in humans: methionine conservation and cystine sparing. *Am J Physiol*. 1990;258:E790–E798. doi:
75. Tessari P, Coracina A, Kiwanuka E, et al. Effects of insulin on methionine and homocysteine kinetics in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes*. 2005;54:2968–2976. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2968
76. Davis SR, Stacpoole PW, Williamson J, et al. Tracer-derived total and folate-dependent homocysteine remethylation and synthesis rates in humans indicate that serine is the main one-carbon donor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E272–E279. doi: 10.1152/ajpendo.00351.2003
77. Hoffer LJ. Homocysteine remethylation and transsulfuration. *Metabolism*. 2004;53:1480–1483. doi: 10.1016/j.metabol.2004.06.003
78. Shinohara Y, Hasegawa H, Ogawa K, et al. Distinct effects of folate and choline deficiency on plasma kinetics of methionine and homocysteine in rats. *Metabolism*. 2006;55:899–906. doi: 10.1016/j.metabol.2006.02.017
79. Rühls H, Becker A, Drescher A, et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2012;7(9):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0046015
80. Valik D, Sterba J, Bajciová V, Demlova R. Severe encephalopathy induced by the first but not the second course of high-dose methotrexate mirrored by plasma homocysteine elevations and preceded by extreme differences in pretreatment plasma folate. *Oncology*. 2005;69(3):269–72. doi: 10.1159/000088334
81. Singh R, Fouladi-Nashta AA, Li D, Halliday N, Barrett DA, Sinclair KD. Methotrexate induced differentiation in colon cancer cells is primarily due to purine deprivation. *J Cell Biochem*. 2006 Sep 1;99(1):146–55. doi: 10.1002/jcb.20908
82. Huang C, Hsu P, Hung Y, et al. Ornithine decarboxylase prevents methotrexate-induced apoptosis by reducing intracellular reactive oxygen species production. *Apoptosis*. 2005 Aug;10(4):895–907. doi: 10.1007/s10495-005-2947-z
83. Sonoda J, Hibasami H, Yamada H, Fujinami S, Nakashima K, Ogiwara Y. Methylglyoxal bis (cyclopentylamido)hydrazine (MGBCP): antitumor effect against human osteosarcoma cells and combined effect with methotrexate, adriamycin and 4-hydroperoxyfosfamide. *Anticancer Res*. 1995 May-Jun;15(3):907–9.
84. Gao F, Tomitori H, Igarashi K, Horie T. Correlation between methotrexate-induced intestinal damage and decrease in polyamine content. *Life Sci*. 2002 Dec 27;72(6):669–76.
85. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Apr;27(5):277–92. doi: 10.1016/S0049-0172(98)80049-8
86. Neshler G, Moore TL. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells. Modulation by Methyl Donors and Spermidine. *Arthritis and Rheumatism*. July 1990;33(7). doi: 10.1002/art.1780330706
87. Alhonen-Hongisto L, Hung DT, Deen DF, Marton LJ. Decreased cell kill of vincristine and methotrexate against 9L rat brain tumor cells in vitro caused by alpha-difluoromethylornithine-induced polyamine depletion. *Cancer Res*. 1984 Oct;44(10):4440–2.
88. Parker LE, Netzloff ML. Decreased ornithine decarboxylase in the fetal hydantoin syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 1982 May-Jun;12(3):216–22. doi: 0091-7370/82/0500-0216
89. Russell DH. Effects of methotrexate and cytosine arabinoside on polyamine metabolism in a mouse L1210 leukemia. *Cancer Res*. 1972 Nov;32(11):2459–62.
90. Watanabe S, Sato S, Nagase S, Shimamoto K, Ohkuma S. Effects of methotrexate and cyclophosphamide on polyamine levels in various tissues of rats. *J Drug Target*. 1999;7(3):197–205. doi: 10.3109/10611869909085502
91. Taniguchi M, Minoshima K, Takeuchi T, et al. Changes in tissue and blood polyamine levels following chemotherapy in rats with urinary bladder carcinoma induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitosamine in rats. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1997 Nov;88(11):945–9.
92. Taniguchi M, Minoshima K, Takeuchi T, et al. Changes in blood polyamine levels following chemotherapy in patients with invasive urinary bladder carcinoma. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1998 Mar;89(3):434–40.
93. Nissen E, Dettmer R, Fiedler D, Bodammer M. Polyamines and their significance for control of cancer chemotherapy (author's transl). *Arch Geschwulstforsch*. 1980;50(4):336–40.
94. Neshler G, Osborn TG, Moore TL. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisone on lymphocyte polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):343–7.
95. Schipper RG, van den Heuvel LP, Verhofstad AA, De Abreu RA. Polyamines and DNA methylation in childhood leukaemia. *Biochem Soc Trans*. 2007 Apr;35(Pt 2):331–5. doi: 10.1042/BST0350331

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Неборак Екатерина Владиславовна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-62-71, **e-mail:** katevladis@mail.ru,
SPIN-код: 4577-8866, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9336-7041>

Лебедева Анна Витальевна, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-13-34,
SPIN-код: 779-7389, **ORCID:** <http://orcid.org/-0000-0001-5881-1795>

Головня Евгений Геннадьевич, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-13-34,
SPIN-код: 5248-4702, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3446-9176>

Горячева Ирина Олеговна, врач клинико-лабораторной диагностики экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-62-71,
SPIN-код: 8756-3185, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5522-291X>

Байкова Валентина Николаевна, доктор биологических наук экспресс-лаборатории НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-13-34,
SPIN-код: 2861-4242, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5338-9265>

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1686

А.Л. Никулина, Е.А. Петраш, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панфёрова, О.П. Близнюков

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

Комплексная лучевая диагностика недифференцированной эмбриональной саркомы печени у детей: собственный опыт и обзор литературы

Обоснование. Недифференцированная эмбриональная саркома печени — редкая злокачественная опухоль мезенхимального происхождения, встречающаяся преимущественно в детском возрасте. Отсутствие специфических клинических, лучевых, лабораторных признаков приводит к поздней диагностике заболевания. **Цель исследования:** описание лучевой картины и определение характерных особенностей этой опухоли у детей по результатам анализа собственных наблюдений ($n=6$) и данных литературы. **Методы.** С 2008 по 2016 г. в НИИ детской онкологии были обследованы и получали лечение 6 пациентов с диагнозом недифференцированной эмбриональной саркомы печени (5 девочек и 1 мальчик) в возрасте от 4 мес до 11 лет (средний возраст составил 6,5 года). Диагноз подтвержден морфологически и иммуногистохимически. **Результаты.** Были установлены общие признаки недифференцированной эмбриональной саркомы, встречающиеся при всех лучевых методах исследования: образование имело большие размеры (в среднем 11,8 см), бугристые четкие контуры (6/6), было представлено солитарным узлом (6/6), не инфильтрировало сосуды печени (6/6). Не отмечалось нарушения капсулы печени и выхода опухоли за пределы органа (5/6). Также были выявлены отличия в данных, полученных при сонографии, магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ). Так, при ультразвуковом исследовании в 5 случаях опухоль имела преимущественно солидное строение с наличием анэхогенных (кистозных) включений. При МРТ и КТ основная часть опухоли имела кистоподобную структуру с высоким содержанием жидкости. **Заключение.** Результаты данных комплексной лучевой диагностики позволяют заподозрить диагноз недифференцированной саркомы печени у детей благодаря многообразной картине структуры опухоли. Во всех случаях, подозрительных в отношении недифференцированной эмбриональной саркомы печени, морфологическое подтверждение до выработки плана лечения считаем обязательным.

Ключевые слова: недифференцированная эмбриональная саркома, дети, печень, лучевая диагностика.

(Для цитирования: Никулина А.Л., Петраш Е.А., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Близнюков О.П. Комплексная лучевая диагностика недифференцированной эмбриональной саркомы печени у детей: собственный опыт и обзор литературы. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):68–73. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1686)

ВВЕДЕНИЕ

Недифференцированная эмбриональная саркома (НЭС) — редкая злокачественная опухоль печени, имеющая мезенхимальное происхождение. В литературе данное заболевание имеет несколько синонимов: злокачественная мезенхимальная опухоль, эмбриональная саркома, фибромиксоидная саркома и т.д. Впервые была описана и выделена в отдельную клинико-патоморфологическую группу в 1978 г. Stocker и Ishak. Авторами был проведен анализ 31 первичной злокачественной мезенхимальной опухоли печени, которые не имели признаков определенной гистогенетической дифференцировки [1].

В мире описано около 260 случаев НЭС [2]. Заболевание чаще встречается у детей в возрас-

те 6–10 лет [2–4]. По данным литературы, возраст 90% всех пациентов не превышает 15 лет. Единичные случаи описаны и у взрослых. Несмотря на редкость заболевания, НЭС занимает 3-е место по частоте встречаемости среди всех злокачественных опухолей печени у детей после гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака (5–13% опухолей печени) [5–7].

Опухоль при небольших размерах не проявляет себя клинически, при достижении большого объема появляются такие неспецифические жалобы, как слабость, лихорадка, отсутствие аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, которые заставляют пациента обратиться к врачу [8]. Лабораторные показатели крови также неспецифичны: уровни онкомаркеров (альфа-фетопротеина, хориониче-

ского гонадотропина, неспецифической энзимы), как правило, не превышают нормальных значений. В постановке диагноза решающую роль играют методы комплексной лучевой диагностики и морфологическое исследование. Постановка диагноза НЭС трудна в связи с отсутствием специфических гистологических характеристик. Морфологами диагноз устанавливается с помощью комплекса методов (световая микроскопия, электронная микроскопия, иммуногистохимическое исследование, иммуноморфологический анализ) и, по сути, осуществляется путем исключения других опухолей мезенхимального происхождения [1, 3, 9].

Авторы первого исследования, посвященного описанию НЭС и демонстрации результатов лечения 31 пациента, а также ряда других исследований, проведенных до 1990-х годов прошлого века, отмечают крайне неблагоприятный прогноз заболевания. Медиана выживаемости пациентов не превышала 1 года с момента постановки диагноза [1, 9]. В дальнейшем внедрение стандартизированных схем полихимиотерапии международной Детской онкологической группы (Children Oncology Group, COG), а также Итальянской и Немецкой групп по изучению мягкотканых сарком проде-

монстрировало высокую эффективность в лечении НЭС. В большинстве случаев неoadъювантная полихимиотерапия позволяет уменьшить объем первичной опухоли, и становится возможным проведение радикального удаления. С другой стороны, при резистентных формах заболевания, в случаях нерезектабельной опухоли проводится трансплантация печени. Таким образом, за последние 25 лет данные исследований по лечению пациентов с НЭС демонстрируют улучшение выживаемости с 20 до 70% [10, 11].

Для своевременной диагностики заболевания лучевым диагностам необходимо быть осведомленными об этой опухоли и представлять, какие диагностические признаки помогут в постановке диагноза.

Считается, что данные лучевых методов исследования не выявляют характерных признаков опухоли. Однако анализ зарубежной и отечественной литературы в сочетании с собственными наблюдениями показывает, что на этапе первичной диагностики некоторые особенности лучевой картины заболевания помогают заподозрить диагноз эмбриональной саркомы и таким образом предостеречь от необоснованных оперативных вмешательств (биопсия,

A.L. Nikulina, E.A. Petrash, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova, O.P. Blisnyukov

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

The Complex Imaging Diagnosis of Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Children: The Own Experience and Literature Review

Background. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver (UESL) is a rare malignant mesenchymal tumor that occurs predominantly in children. Diagnosis delay often happens due to the deficiency of clinical symptoms, radiological findings, and serological markers. **Objektive** was to describe the imaging features of the undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in children.

Materials. Six children with UESL (5 girls and 1 boy) were observed and treated at the Research Center of Pediatric Oncology between 2008 and 2016. The median age was 6.5 years (from 4 months to 11 years). The diagnosis was confirmed by histological and immunohistochemical analysis. Abdominal ultrasonography (US), abdominal computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) were performed. **Results.** The enormous solitary well circumscribed mass with irregular contours without invasion of liver vessels were revealed by US, CT, and MRI. In 5 cases, the tumors didn't disturbed the fibrocapsule. Five tumors showed solid appearance with some little anechoic areas in abdominal US, while at CT and MRI UESL had predominantly cyst-like structure due to the high water content of the prominent myxoid stroma. After intravenous contrast administration predominantly peripheral enhancement and solid parts of the mass was determined at CT and MRI in all cases. **Conclusion.** Imaging data reveal discrepancy between US and CT/MRI appearance of UESL that can help to suspect this tumor. It is necessary to perform the morphological investigation when UESL is suspected.

Key words: undifferentiated embryonal sarcoma, children, liver, radiological imaging.

(**For citation:** Nikulina A.L., Petrash E.A., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Blisnyukov O.P. The Complex Imaging Diagnosis of Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Children: The Own Experience and Literature Review. *Onkopediatria*. 2017;4(1):68–73. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1686)

частичная резекция без учета принципов абластики), что приводит к снижению выживаемости.

Целью нашей работы явилось описание и выявление характерных признаков при комплексной лучевой диагностике НЭС по результатам анализа собственных наблюдений и литературы по данной теме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ ДОГ с января 2008 по август 2016 г. были обследованы и получали лечение 6 детей (1 мальчик и 5 девочек) в возрасте от 4 мес до 11 лет (средний возраст 6,5 года) с диагнозом эмбриональной недифференцированной саркомы печени (табл. 1). Диагноз был подтвержден морфологически у всех пациентов.

Ультразвуковое исследование печени выполнялось в В-режиме с доплерографией. Компьютерная томография (КТ) проводилась по общепринятой методике: после нативного исследования внутривенно вводился контрастный препарат с последующим сканированием в артериальную, паренхиматозную, выделительную фазы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась в режимах:

- 1) T2-взвешенные изображения в аксиальной и коронарной проекциях с подавлением сигнала от жировой ткани и без него;
- 2) T1-взвешенные изображения в аксиальной и коронарной проекциях до и после введения контрастного препарата (четырёхфазное контрастирование);

3) диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной проекции (b=0, b=100, b=400, b=800).

При необходимости протокол дополнялся последовательностями в сагиттальной проекции.

При исследовании оценивались локализация опухоли, ее размер, структура (наличие солидного и кистозного компонента, кальцинатов, зон кровоизлияний и некроза), контуры, распространенность (инфильтрация капсулы, сосудов печени, окружающих органов, брюшины).

Для поиска литературы был сделан запрос в базах PubMed, Elibrary.ru по ключевым словам (undifferentiated embryonal sarcoma, children, radiological imaging, недифференцированная эмбриональная саркома печени, дети, лучевая диагностика). Были проанализированы исследования, представляющие как единичные случаи, так и работы, включающие группы пациентов (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов лучевой диагностики были выявлены следующие признаки: опухоль имела большие размеры (в среднем 11,8 см), четкие бугристые контуры (100%), локализацию в правой доле печени (у 5; 83,3%), в 5 (83,3%) случаях не выходила за пределы капсулы органа и не инфильтрировала сосуды печени. У 1 (16,7%) пациента определялся экстрапеченочный рост образования. В 2 (33,3%) случаях выявлялся частичный разрыв капсулы опухоли. Кальцинаты в образовании у пациентов не определялись.

Таблица 1. Характеристика пациентов с недифференцированной эмбриональной саркомой печени. Методы лучевой диагностики, объем специального лечения

№	Пол	Возраст, лет	УЗИ	МРТ	КТ	Лечение	Вид хирургического лечения	Статус / период наблюдения
1	Ж	7	+	+	+	ХТ + Операция + ХТ	Атипичная резекция печени	Ремиссия 14 мес
2	Ж	7	+	+	-	ХТ + Операция + ХТ	Правосторонняя гемигепатэктомия	Ремиссия 8 мес
3	Ж	11	+	-	+	ХТ + Операция + ХТ	Атипичная резекция печени	Ремиссия 5 лет
4	М	5	+	+	+	ХТ + Операция + ХТ	Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	Летальный исход 6 мес
5	Ж	4 мес	+	+	-	ХТ	Биопсия	Летальный исход 2 мес
6	Ж	9	+	+	+	ХТ + Операция	Биопсия	Летальный исход 2 мес

Примечание. ХТ — химиотерапия, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ/КТ — магнитно-резонансная/компьютерная томография.

Таблица 2. Исследования, посвященные лучевой диагностике недифференцированной эмбриональной саркомы

Источник	Количество пациентов в исследовании	Год издания статьи
[12]	28	1997
[4]	16	2014
[6]	11	2014
[5]	1	2013
[2]	1	2015
[13]	1	2015

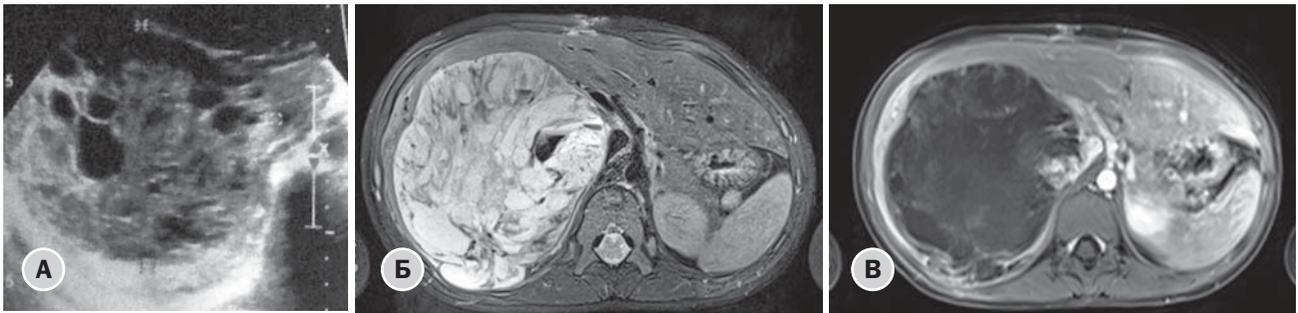


Рис. 1. Пациентка, 8 лет. Недифференцированная эмбриональная саркома печени

Примечание. А — поперечная сонограмма опухоли высокочастотным датчиком: преимущественно солидное строение образования с множественными анэхогенными включениями. Б — МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция: в структуре преобладают участки с высоким сигналом; определяются множественные линейные хаотично расположенные включения в толще опухоли. В — МРТ, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: активное накопление контрастного препарата определяется по перегородкам и по капсуле.

У 3 пациентов при ультразвуковом исследовании структура опухоли была неоднородной с наличием единичных (до 4) анэхогенных включений от 5 до 30 мм в диаметре. В 3 случаях (50%) количество анэхогенных включений было множественным (5 и более). Вазкуляризация образования, по данным сонографии, была низкой во всех случаях. У 5 (83,3%) пациентов структура опухоли имела преимущественно солидный характер. В 1 (16,7%) случае образование имело вид многокамерного кистозного узла.

При МРТ (n=5) во всех случаях определялась неоднородная слоистая структура опухоли с множественными линейными хаотично расположенными включениями. На T1-взвешенных изображениях большая часть образования имела гипоинтенсивный сигнал, на T2 — высокогиперинтенсивный. У 3 пациентов в опухоли определялись единичные жидкостные участки, в двух случаях — множественные. При введении контрастного препарата у всех пациентов выявлялось его активное накопление по перегородкам и в капсуле опухоли. Небольшие участки солидного вещества, расположенные вблизи капсулы, контрастировались менее интенсивно (рис. 1).

Компьютерная томография была выполнена 4 (66,7%) пациентам. Опухоль имела неоднородную структуру с показателями плотности от 0 до 30 единиц Хаунсфилда. Признаков кровоизлияния в опухоли не выявлено ни в одном случае. При контрастировании определялось повышение плотности по капсуле и перегородкам опухоли. Большая часть образования контрастный препарат не накапливала (рис. 2).

При сопоставлении данных ультразвукового исследования, КТ и МРТ были выявлены различия, касающиеся структуры опухоли. При ультразвуковом исследовании в 5 случаях (83,3%) опухоль имела преимущественно солидное строение с наличием во всех наблюдениях анэхогенных (кистозных) включений в различном количестве. При КТ основная часть опухоли во всех случаях была представлена субстратом, имеющим низкую плотность (5–30 HU), что характерно для вещества с высоким содержанием воды. При МРТ также было выявлено, что больше 80% объема опухоли во всех последовательностях имеет сигнал, харак-

терный для вещества с высоким содержанием жидкости (рис. 3).

Следует отметить, что при МРТ и КТ в 100% выявлялся схожий характер распределения кон-

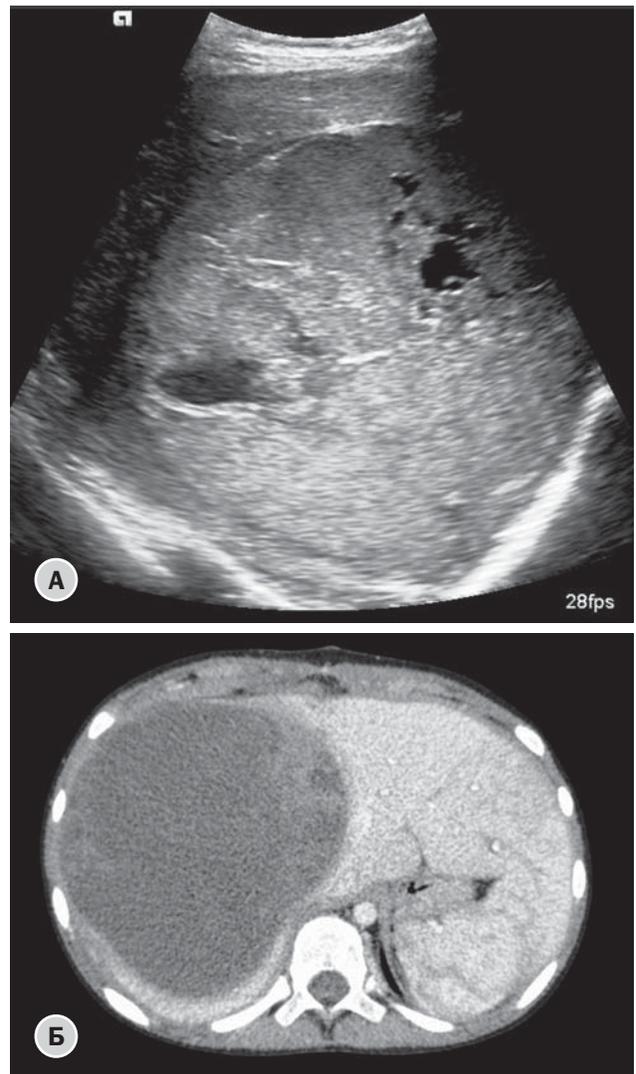


Рис. 2. Пациентка, 9 лет. Недифференцированная эмбриональная саркома печени

Примечание. А — поперечная сонограмма опухоли, полученная при сканировании высокочастотным датчиком. Б — компьютерная томография, паренхиматозная фаза контрастирования: кистоподобная структура опухоли; накопление контрастного препарата происходит по перегородкам и по капсуле.

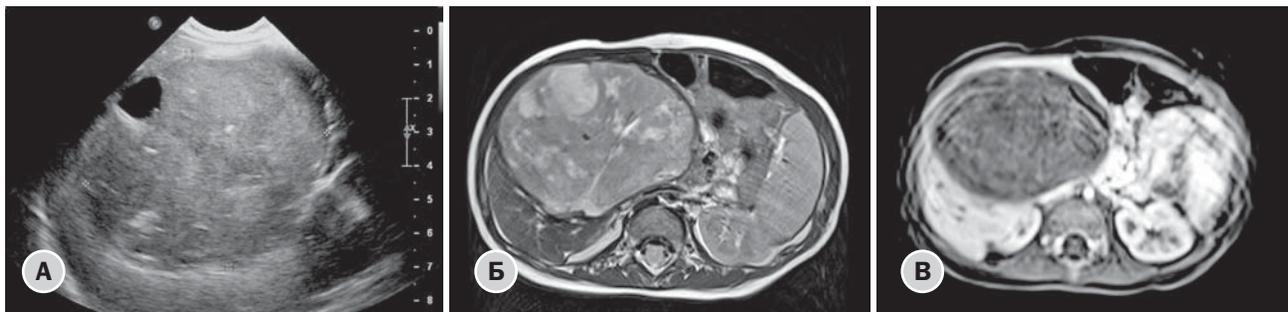


Рис. 3. Пациентка, 4 мес. Недифференцированная эмбриональная саркома печени

Примечание. А — поперечная сонограмма опухоли, полученная при сканировании высокочастотным датчиком: крупнобугристое объемное образование солидной структуры с единичными анэхогенными включениями. Б — МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция: в структуре преобладают участки с высоким сигналом. В — МРТ, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: большая часть опухоли не накапливает контрастный препарат.

трастного вещества: накопление происходило по капсуле, перегородкам и в солидных участках, сгруппированных в периферических отделах. Большая часть опухоли, которая имела кистоподобный вид, не контрастировалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что лучевая картина опухоли обусловлена ее морфологическим строением. Макроскопически на момент выявления НЭС имеет большие размеры (в среднем 14 см в диаметре), представляет собой солитарный узел, характеризуется наличием четких бугристых контуров, сформированной фиброзной капсулой, солидным строением [1, 9, 12]. P.C. Buetow с соавт. [12] сообщают, что среди 28 опухолей солидный компонент занимал около 83% образования (миксоидная ткань), 17% было представлено полостями с жидкостным содержимым (серозно-геморрагическое содержимое, участки некроза ткани). При сопоставлении данных лучевых методов исследования различными авторами [7, 14–16] были выявлены существенные отличия при оценке структуры опухоли. Так, при сонографии опухоль имела преимущественно солидное строение с небольшим количеством жидкостных включений, что коррелировало с данными макроскопического исследования. Однако, по данным КТ и МРТ, в структуре опухоли преобладали зоны с содержимым, характерным для жидкости, которые не накапливали контрастного вещества. Все авторы, описывающие диагностический опыт в исследовании НЭС, склоняются к тому, что несоответствие ультразвуковой картины и данных КТ и/или МРТ может стать характерным признаком этой опухоли.

В литературе имеется незначительное количество работ, посвященных как патоморфологическому исследованию, так и возможностям лучевых методов в диагностике НЭС. Авторы [7, 12, 17] указывают на отличие в отображении опухоли разными визуализирующими методиками. В работах, посвященных корреляции патоморфологической картины и данных лучевых методов исследования, высказывается мысль о специфическом признаке НЭС, когда по данным соногра-

фии определяется преимущественно солидная, а при КТ и МРТ — кистоподобная структура [7, 8, 11]. Благодаря нашим данным также была выявлена эта особенность. Необходимо отметить, что низкие показатели плотности опухолевой ткани при КТ, так же как и характерный сигнал для жидкостного содержимого на T1- и T2-взвешенных изображениях при МРТ, по-видимому, являются отображением миксоидной стромы, которая богата водой [1, 10].

Дифференциальная диагностика НЭС, как правило, представляет трудности. При выявлении кистозно-солидного образования печени необходимо исключать как злокачественные (НЭС, рабдомиосаркома, гепатобластома с кистозной дегенерацией, ангиосаркома печени), так и доброкачественные (мезенхимальная гамартома) новообразования, а также инфекционные опухолеподобные заболевания (эхинококк, фасциолез, абсцессы печени). Различия в характеристике структуры НЭС по данным сонографии, КТ и МРТ могут оказать помощь в дифференциальной диагностике, так как при исследовании других объемных образований печени у детей данные лучевых методов исследования схожи [7, 16, 17].

ВЫВОДЫ

Результаты данных комплексной лучевой диагностики позволяют заподозрить диагноз недифференцированной саркомы печени у детей благодаря выявлению различной картины структуры опухоли. Малое количество наблюдений в нашем исследовании не позволяет достоверно высказаться о диагностических признаках НЭС, однако личный опыт наряду с данными литературы позволяет нам рекомендовать вышеописанные методы в клинической практике. Во всех случаях, подозрительных в отношении данной опухоли, морфологическое подтверждение до выработки плана лечения считаем обязательным.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. *Cancer*. 1978;42(1):336–348. doi: 10.1002/1097-0142(197807)42:1<336::aid-cncr2820420151>3.0.co;2-v.
2. Zhang H, Lei L, Zuppan CW, Raza AS. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with an unusual presentation: case report and review of the literature. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(Suppl 1):S100–S106. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.020.
3. Lack EE, Schloo BL, Azumi N, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: clinical and pathologic study of 16 cases with emphasis on immunohistochemical features. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(1):1–16. doi: 10.1097/00000478-199101000-00001.
4. Li Y, Cai Q, Jia N, et al. Pre-operatively misdiagnosed undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: analysis of 16 cases. *Ann Transl Med*. 2015;3(22):353. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.20.
5. Gao J, Fei L, Li S, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;5(3):739–742. doi: 10.3892/ol.2012.1087.
6. Lyu S, Shi X, Liang Y, et al. Diagnosis and therapy of primary undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(8):1585–1587.
7. Chung EM, Lattin GE Jr, Cube R, et al. From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors. *Radiographics*. 2011;31(2):483–507. doi: 10.1148/rg.312105201.
8. Harman M, Nart D, Acar T, Elmas N. Primary mesenchymal liver tumors: radiological spectrum, differential diagnosis, and pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1316–1330. doi: 10.1007/s00261-014-0268-9.
9. Близиуков О.П., Шабанов М.А., Перевозчиков А.В. Эмбриональная саркома печени у детей: вопросы морфологической диагностики // *Архив патологии*. — 2007. — Т.69. — №1. — С. 40–47. [Bliznyukov OP, Shabanov MA, Perevoyhikov AG. Embryonic hepatic sarcoma in children: aspects of morphological diagnosis. *Arkh Patol*. 2007;69(1):40–47. (In Russ).]
10. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease. *Cancer*. 2002;94(1):252–257. doi: 10.1002/cncr.10191.
11. Walther A, Geller J, Coots A, et al. Multimodal therapy including liver transplantation for hepatic undifferentiated embryonal sarcoma. *Liver Transpl*. 2014;20(2):191–199. doi: 10.1002/lt.23773.
12. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology*. 1997;203(3):779–783. doi: 10.1148/radiology.203.3.9169704.
13. Sodhi KS, Bekhitt E, Rickert C. Paradoxical hepatic tumor: undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. *Indian J Radiol Imaging*. 2010;20(1):69–71. doi: 10.4103/0971-3026.59760.
14. Helmberger TK, Ros PR, Mergo PJ, et al. Pediatric liver neoplasms: a radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol*. 1999;9(7):1339–1347. doi: 10.1007/s003300050845.
15. Putra J, Ornvold K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(2):269–273. doi: 10.5858/arpa.2013-0463-RS.
16. Jha P, Chawla SC, Tavri S, et al. Pediatric liver tumors — a pictorial review. *Eur Radiol*. 2009;19(1):209–219. doi: 10.1007/s00330-008-1106-7.
17. Das CJ, Dhingra S, Gupta AK, et al. Imaging of pediatric liver tumors with pathological correlation. *Clin Radiol*. 2009;64(10):1015–1025. doi: 10.1016/j.crad.2009.04.014.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Никулина Анастасия Леонидовна, врач рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** almich@mail.ru, **SPIN-код:** 7245-1485, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9318-5785>

Петраш Екатерина Александровна, врач рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** cherkun.ekaterina@gmail.com, **SPIN-код:** 6910-8890, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6572-5369>

Михайлова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** elena_1357@mail.ru, **SPIN-код:** 2880-1263, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>

Панфёрова Тамара Рамитовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-64-01, **e-mail:** tizmailova@gmail.com, **SPIN-код:** 3869-7993, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>

Близиуков Олег Петрович, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-60-46, **e-mail:** blisnukov@mail.ru

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1687

Е.И. Кузнецова¹, Н.Л. Горбачевская^{2, 3}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация³ Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний Московского городского психолого-педагогического университета, Москва, Российская Федерация

Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности

Показана роль электроэнцефалографического (ЭЭГ) картирования в оценке нейротоксичности у двух детей в возрасте 9 и 13 лет с неходжкинскими лимфомами, получающих лечение по программе mBFM-90. Исследование биоэлектрической активности мозга проводили до начала лечения, после индукции ремиссии, выполнения протокола M и после окончания лечения. Группа контроля — здоровые дети. Обнаружено, что ЭЭГ детей с неходжкинскими лимфомами до начала лечения отличались от таковых у здоровых сверстников. У пациентов были обнаружены дефицит альфа- и бета-активности и увеличение значений спектральной мощности в тета-полосе частот лобно-центральных зон коры, что указывало на определенную дисфункцию стволово-диэнцефальных структур мозга, вероятно, обусловленную метаболическими нарушениями нейромедиаторного обмена в связи с патологическим процессом. Во время химиотерапии у подростка 13 лет отмечали нормализацию функционального состояния головного мозга, тогда как у девятилетнего ребенка имелись признаки нейротоксичности по клиническим, биохимическим и нейрофизиологическим данным. Сравнение данных ЭЭГ-картирования пациента с проявлениями нейротоксичности на фоне терапии с таковыми до лечения выявило увеличение значений спектральной мощности в тета- и бета-2-полосах частот и их снижение в альфа-2 диапазоне ($p < 0,05$). Обнаруженный нейрофизиологический паттерн изменений на фоне терапии можно считать определенным ЭЭГ-маркером нейротоксичности, что требует своевременной коррекции в период противоопухолевого лечения. Однако, несмотря на возникшие на фоне терапии у одного из пациентов побочные эффекты и осложнения, в настоящее время оба ребенка достигли первой полной 5-летней ремиссии.

Ключевые слова: дети, подростки, неходжкинская лимфома, электроэнцефалография, химиотерапия, нейротоксичность.

(Для цитирования: Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л. Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):74–81. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1687)

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения детей с лимфоидными опухолями является полихимиотерапия (ПХТ). Вместе с увеличением выживаемости больных и продолжительности ремиссии в результате лечения применение многих препаратов почти в 80% наблюдений сопровождается побочными клиническими расстройствами [1]. Оценка проявлений нейротоксичности у детей и подростков с лимфоидными опухолями при программной терапии является чрезвычайно актуальной. Своевременное выявление объективных маркеров осложнений проводимого лечения может способствовать коррекции терапии для повышения ее эффективности, а также разработке программ последующей направленной реабилитации. Наиболее доступным, информативным биологическим методом оценки

функционального состояния головного мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ). В наших предшествующих исследованиях [2] в группе пациентов с лимфоидными опухолями показано, что до начала лечения у всех детей имелись изменения биоэлектрической активности коры головного мозга с признаками заинтересованности диэнцефальных структур, у 33% из них — значительные. После проведения химиотерапии, после 1-го курса индукции ремиссии отрицательную динамику по данным ЭЭГ отмечали в 48% наблюдений, положительную — в 28%, без динамики — в 24%.

Цель работы: выявить нейрофизиологические маркеры нейротоксичности у детей с неходжкинскими лимфомами в период химиотерапии с помощью сравнительного ЭЭГ-картирования (до начала лечения и на фоне терапии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением были два мальчика-подростка 9 и 13 лет с установленным диагнозом неходжкинской лимфомы без поражения органов центральной нервной системы (ЦНС), которые находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Пациенты получали противоопухолевое лечение по модифицированной программе химиотерапии mBFM-90.

Регистрацию ЭЭГ проводили на 16-канальном микропроцессорном нейрокартографе «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной схеме «10–20». Запись ЭЭГ осуществляли монополярно в состоянии спокойного бодрствования при закрытых и открытых глазах. В анализ включали не менее 12 эпох по 4 сек безартефактной записи ЭЭГ. Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде абсолютных значений спектральной мощности в узких частотных диапазонах (от 0 до 30 Гц с шагом 1 Гц). Количественную обработку данных осуществляли методом быстрого преобразования Фурье при помощи программного комплекса «Система анализа и топографическо-

го картирования электрической активности мозга Brainsys (автор — А.А. Митрофанов, Россия). Спектральные параметры ЭЭГ каждого пациента сравнивали с данными ЭЭГ здоровых детей соответствующего возраста и пола нейрометрического банка ЭЭГ-данных (Н.Л. Горбачевская, Л.П. Якупова). Использовали натуральный логарифм мощности или относительной мощности (LnPower, LnRelPower) как параметры, имеющие нормальное распределение. В сыворотке крови уровни нейробиохимических показателей молекул средних масс (МСМ) как показателя общей токсичности, N-ацетилнейраминаовой кислоты (N-АНК) как показателя нейротоксичности, ванилиндыальной кислоты (ВМК) как показателя стресса определяли ранее в экспресс-лаборатории (заведующий — профессор В.Н. Байкова) методами спектрометрии. Контрольная группа — 11 здоровых детей в возрасте 8–14 лет. Обследовали до начала лечения, после индукции ремиссии через 1–1,5 мес, после введения метотрексата в высоких дозах (1–5 г/м²) и по окончании лечения. Статистическую значимость различий определяли точным методом Фишера. Использовали пакет

E.I. Kuznetsova¹, N.L. Gorbachevskaya^{2, 3}

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

² Research Center of Mental Health, Moscow, Russian Federation

³ Scientific Research Center of Neurobiological Diagnostics of Inherited Mental Diseases in Moscow State of Psychology & Education, Moscow, Russian Federation

Individual Comparative Analysis of EEG Children with Lymphoid Tumors in the Neurotoxicity

The analysis demonstrates the role of the EEG mapping in evaluation of neurotoxicity in two children aged 9 and 13 with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) who underwent treatment by m-BFM-90 scheme. The evaluation of brain bioelectrical activity was performed prior treatment, after induction, protocol-M, and after chemotherapy course. The healthy children were allocated to the control group. We detected that EEG in the children with NHL before the beginning of the treatment differed from the EEG in the healthy children of the same age. Patients showed alpha and beta activity deficiency and an increase in values of the spectral density of the theta frequency band in fronto-central parts of the cortex. This fact indicates a certain dysfunction of diencephalic brain stem structures, probably, due to metabolic disorders of neurotransmitter metabolism in connection with the pathological process. During chemotherapy, the normalization of the functional state of the brain was registered in the adolescent aged 13, while clinical, biochemical, and neurophysiological parameters in the nine-year child revealed neurotoxicity. Comparison of EEG mapping data of the patient with symptoms of neurotoxicity during therapy with those before the treatment showed an increase in the spectral density values in the theta- and beta-2 bands and a decrease in the alpha-2 band ($p < 0.05$). The observed pattern of neurophysiological changes in therapy can be considered a marker of a specific EEG neurotoxicity which requires timely correction during cancer treatment. However, despite registered side effects and complications in one patient, both children currently achieved complete 5-year remission.

Key words: children, adolescent, non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, EEG, neurotoxicity.

(For citation: Kuznetsova E.I., Gorbachevskaya N.L. Individual Comparative Analysis of EEG Children with Lymphoid Tumors in the Neurotoxicity Assessment. *Onkopediatria*. 2017;4(1):74–81. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1687)

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения

До начала лечения у обследуемых пациентов периодически были жалобы на головную боль, преимущественно в лобных областях, и слабость. При ЭЭГ-исследовании имелись диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции диэнцефальных структур разной степени выраженности.

На рис. 1 показан отрезок ЭЭГ пациента П.А., 13 лет, с неходжкинской лимфомой. По данным ЭЭГ наблюдались легкие диффузные изменения в виде умеренной дезорганизации возрастного альфа-ритма. На рис. 2 показаны данные сравнительно-го ЭЭГ-картирования. Количественный анализ ЭЭГ

выявил до начала лечения значимые различия за счет снижения по сравнению с нормой значений мощности альфа-ритма (9–10 Гц) и бета-диапазона на частот ($p < 0,05$). В табл. приведены уровни нейрoхимических показателей МСМ, N-АНК и ВМК. Как видно из таблицы, показатель общей токсичности был повышен.

На рис. 3 показан участок записи ЭЭГ до начала лечения пациента З.Т., 9 лет. Имелись выраженные изменения биоэлектрической активности мозга в виде редукции и дезорганизации альфа-ритма амплитудой до 40 мкВ с преобладанием медленноволновой активности дельта- и тета-диапазонов (3–5 Гц), нередко в виде билатеральных всплесков амплитудой 80–100 мкВ, преимущественно в лобно-центральных областях. Количественный анализ ЭЭГ обнаружил значимое по сравнению с нормой увеличение значений

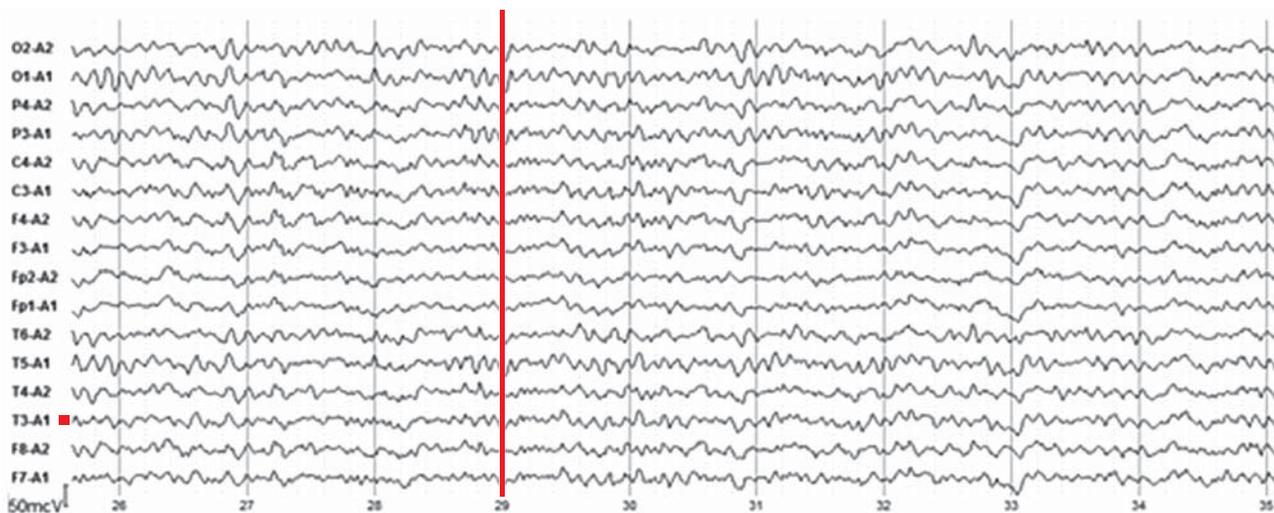


Рис. 1. ЭЭГ пациента П.А. с неходжкинской лимфомой, 13 лет, до начала лечения

Примечание. Альфа-ритм частотой 8–8,5 Гц, амплитудой 40–50 мкВ регистрируется в виде групп по всем областям коры, преимущественно в затылочных областях; в лобных областях регистрируются дельта- и тета-волны (3–5 Гц).

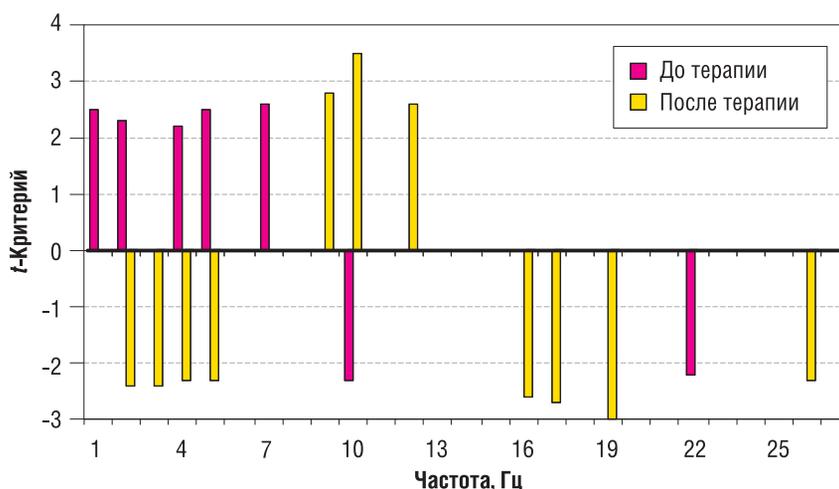


Рис. 2. Сравнительное ЭЭГ-картирование. Различия относительной мощности (LnRelP) по t-критерию Стьюдента в результате сравнения ЭЭГ пациента П.А. с неходжкинской лимфомой, 13 лет, до терапии и после окончания лечения по сравнению со значениями в норме (для отведения O2–A2 от правой затылочной области)

Примечание. По оси X — диапазоны частот ЭЭГ, по оси Y — значения t-критерия значимо отличны от нуля при $-2,2 > t > 2,2$ ($p < 0,05$); $-2,8 > t > 2,8$ ($p < 0,01$). До лечения выявлено значимое увеличение по сравнению с нормой относительной мощности в полосе дельта- (0,5–3 Гц) и тета-частот (4–7 Гц), уменьшение мощности альфа-диапазона (10 Гц) и бета-2 частот (22 Гц) ($p < 0,05$). После окончания лечения — значимое увеличение мощности альфа-активности ($p < 0,05$) и уменьшение значений мощности дельта- и тета-частот ($p < 0,05$) и уменьшение бета-1 (16–19 Гц) и бета-2 частот (26 Гц).

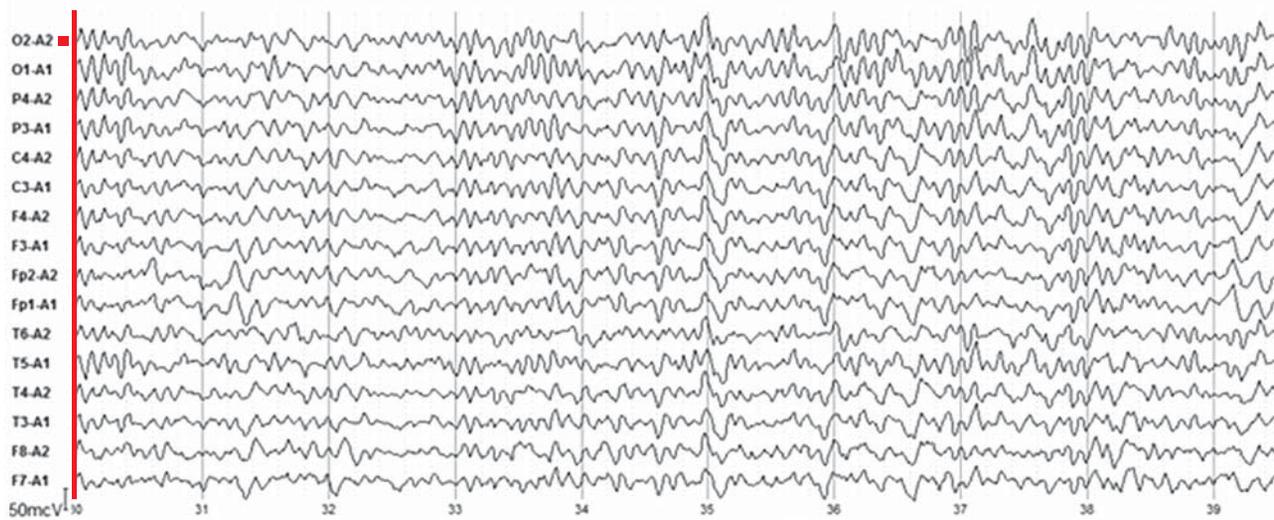


Рис. 3. ЭЭГ пациента З.Т. с неходжкинской лимфомой, 9 лет, до начала лечения (с развитием нейротоксичности во время полихимиотерапии)

Примечание. Альфа-ритм частотой 8–9 Гц, амплитудой до 40 мкВ, заостренный по форме, регистрируется по всем областям. Регистрируются билатеральные вспышки дельта- и тета-волн (3–5 Гц) амплитудой до 110 мкВ с преобладанием в лобно-центральных отделах.

относительной мощности в полосах дельта- и тета-частот в лобно-центральных областях полушарий ($p < 0,05$) (рис. 4). Нейрохимические показатели до начала лечения у больного З.Т. были в пределах нормы (см. табл.).

Динамика в период химиотерапии

У пациента П.А., 13 лет, после курса индукции ремиссии количественный анализ ЭЭГ выявил увеличение, по сравнению с началом лечения, значений мощности сенсомоторного ритма (9–10 Гц), однако обнаружено увеличение медленной активности в полосе дельта-диапазона (2–3 Гц) в лобно-центральных областях коры ($p < 0,05$) (рис. 5). Клинических проявлений у больного не было. Нейрохимические показатели МСМ и ВМК были в пределах нормы, однако был повышен уровень N-АНК (см. табл.).

Количественный анализ ЭЭГ после введения метотрексата в дозах 1–5 г/м² выявил значимое по сравнению с периодом после курса полихимиотерапии увеличение сенсомоторного альфа-ритма ($p < 0,05$) на фоне увеличения мощности дельта-активности. По окончании терапии отмечали положительную динамику (рис. 6) в виде увеличения мощности альфа-ритма в затылочных областях и уменьшение мощности в полосе дельта-частот ($p < 0,05$), что указывало на нормализацию функционального состояния головного мозга.

У пациента З.Т., 9 лет, после курса индукции ремиссии были жалобы на головную боль, слабость, нарушение сна. По данным ЭЭГ отмечали отрицательную динамику в виде редукции альфа-ритма с усилением низкоамплитудной полиморфной медленноволновой активности (рис. 7).

Таблица. Уровни нейрохимических показателей общей токсичности, нейротоксичности и стресса у пациентов с НХЛ до начала лечения, в период и после окончания терапии

Показатель	МСМ, усл. ед.	N-АНК, мкмоль/л	ВМК, мг/сут
П.А., 13 лет (НХЛ) исх.	1,83	2,83	2,12
Индукция ремиссии	0,81	2,95	3,5
Протокол М МТХ (1–5 г/м)	0,71	2,42	3,0
Окончание ПХТ	0,89	2,98	4,05
З.Т., 9 лет (НХЛ)* исх.	0,93	1,95	3,82
Индукция ремиссии	0,7	2,46	4,82
Протокол М МТХ (1–5 г/м)	0,79	1,81	3,25
Окончание ПХТ	0,77	2,56	5,52
Группа сравнения (n=11)	0,86±0,12	1,89±0,26	От 6 до 10 лет — 3,60 от 11 до 15 лет — 4,80

Примечание. * — с развитием нейротоксичности на фоне химиотерапии. НХЛ — неходжкинская лимфома, ПХТ — полихимиотерапия; МСМ — показатель общей токсичности, N-АНК — показатель нейротоксичности, ВМК — показатель стресса.

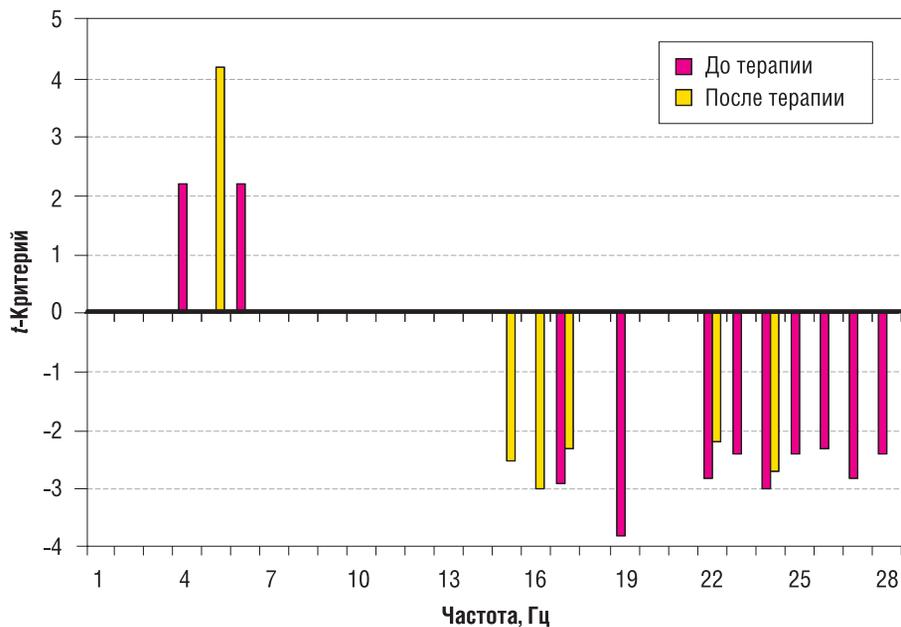


Рис. 4. Сравнительное ЭЭГ-картирование. Различия относительной мощности (LnRelP) по t-критерию Стьюдента в результате сравнения ЭЭГ пациента З.Т. с неходжкинской лимфомой, 9 лет, до начала терапии и после лечения по сравнению со значениями в норме (для отведения F3–A1 от левой лобной области)

Примечание. Обозначения такие же, как на рис. 2. Значимо отличны от нуля при $-2,2 > t > 2,2$ ($p < 0,05$); $-2,8 > t > 2,8$ ($p < 0,01$). До начала лечения выявлено значимое по сравнению с нормой увеличение мощности дельта- (3 Гц) и тета-диапазона (6 Гц), значимое уменьшение мощности бета-1 и -2 активности. После терапии — высокозначимое по сравнению с нормой увеличение мощности тета-диапазона (5 Гц; $p < 0,01$), уменьшение мощности бета-1, -2 составляющих ($p < 0,05$).

Уровни нейрохимических показателей N-АНК и ВМК были повышены (см. табл.). По окончании полихимиотерапии по сравнению с началом лечения при количественном анализе ЭЭГ обнаружены признаки нейротоксичности в виде увеличения значений мощности в полосе тета-диапазона лобно-центральных областей ($p < 0,05$), снижения значений мощности сенсомоторного ритма (9 Гц)

($p < 0,05$) и увеличения значений мощности в полосе бета-2 (21–18 Гц) ($p < 0,05$) (см. рис. 7). В сравнении с нормой произошло увеличение значений мощности тета-диапазона (4 Гц) ($p < 0,05$) и уменьшение значений мощности в полосе бета-1, -2 в лобных областях ($p < 0,05$) (см. рис. 4). На рис. 8 показан участок ЭЭГ пациента З.Т., 9 лет, после окончания лечения.

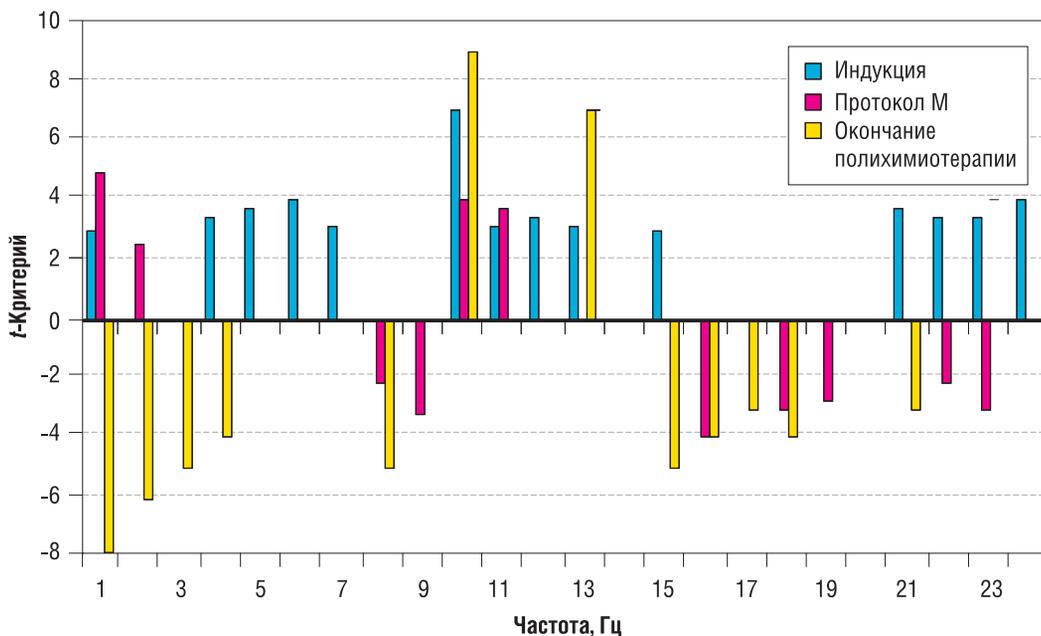


Рис. 5. Сравнительное ЭЭГ-картирование. Различия относительной мощности (LnPower) по t-критерию Стьюдента. ЭЭГ пациента П.А. с неходжкинской лимфомой, 13 лет, в результате терапии по сравнению с началом лечения (для отведения С3–А1 от левой центральной области)

Примечание. По оси X — диапазоны частот ЭЭГ (Гц). По оси Y — значение t-критерия: значимые отличия от нуля при $-2,1 > t > 2,1$ ($p < 0,05$); $-2,8 > t > 2,8$ ($p < 0,01$). После индукции — значимое по сравнению с началом лечения увеличение мощности дельта-частот (1–3 Гц), высокозначимое увеличение мощности альфа-2 диапазона ($p < 0,01$), значимое уменьшение мощности бета-1 ($p < 0,01$) и увеличение мощности бета-2 диапазона ($p < 0,01$). После окончания терапии — увеличение мощности альфа-активности ($p < 0,01$).

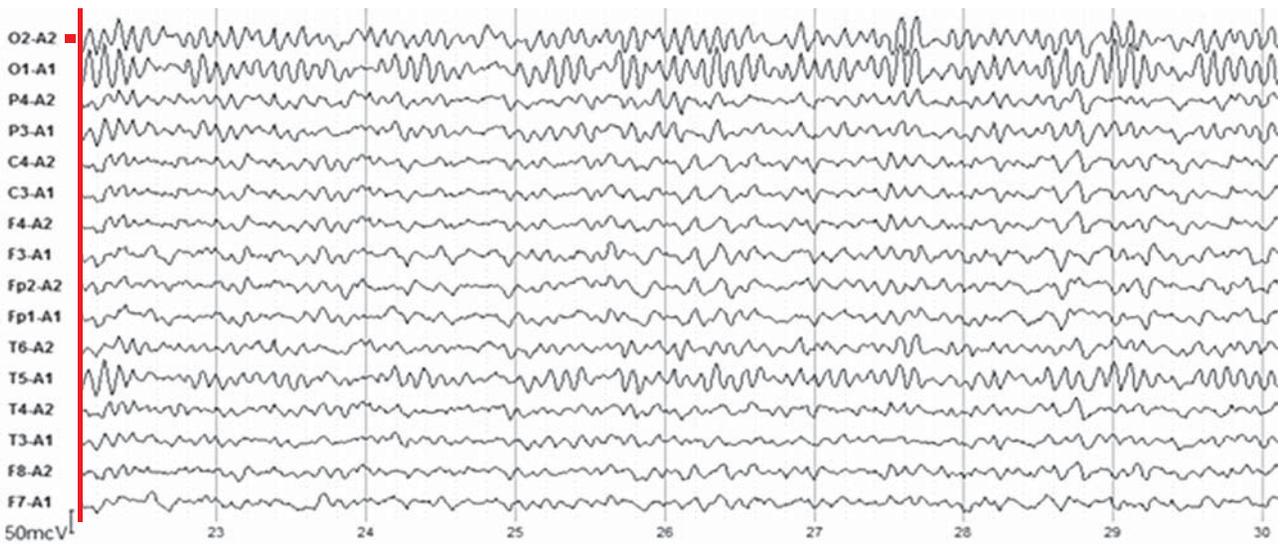


Рис. 6. ЭЭГ пациента П.А. с неходжкинской лимфомой, 13 лет, по окончании полихимиотерапии

Примечание. Положительная динамика за счет улучшения организации, увеличения частоты и амплитуды альфа-ритма (10 Гц, А70–80 мкВ) в затылочных областях. Нормализация биоэлектрической активности мозга.

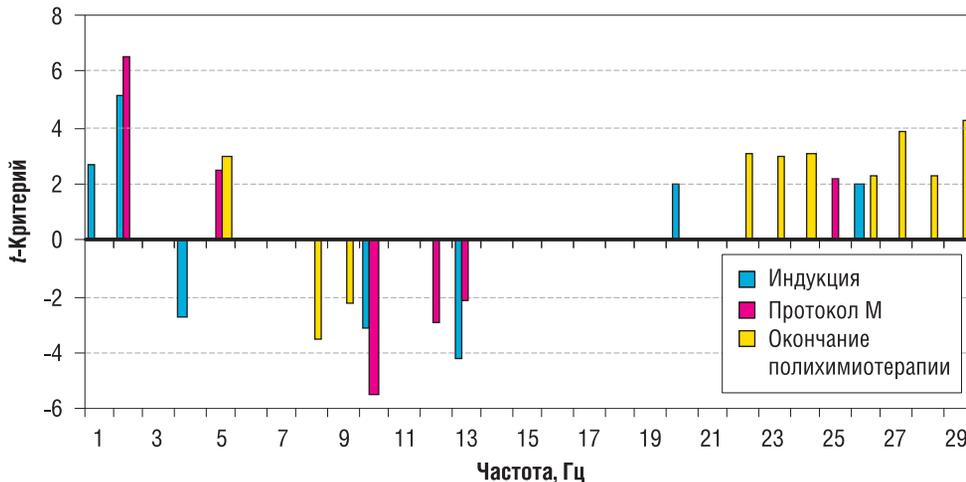


Рис. 7. Различия относительной мощности (LnRelP) спектра ЭЭГ пациента З.Т. с неходжкинской лимфомой, 9 лет, в результате терапии по сравнению с началом лечения (для отведения С3–А1 от левой центральной области)

Примечание. По оси X — диапазоны частот ЭЭГ (Гц), по оси Y — значения t-критерия: различия значимы при $-2,1 > t > 2,1$ ($p < 0,05$), $-2,9 > t > 2,9$ ($p < 0,01$). После индукции обнаружено значимое по сравнению с началом лечения увеличение мощности дельта-частот (1–2 Гц; $p < 0,01$), увеличение мощности тета-диапазона (5–6 Гц; $p < 0,05$), значимое уменьшение мощности альфа- (9–10 Гц; $p < 0,05$) и увеличение мощности бета-1, -2 диапазона ($p < 0,05$). После протокола М и окончания терапии — увеличение значений мощности тета-диапазона ($p < 0,05$) и уменьшение значений мощности альфа-активности ($p < 0,01$).

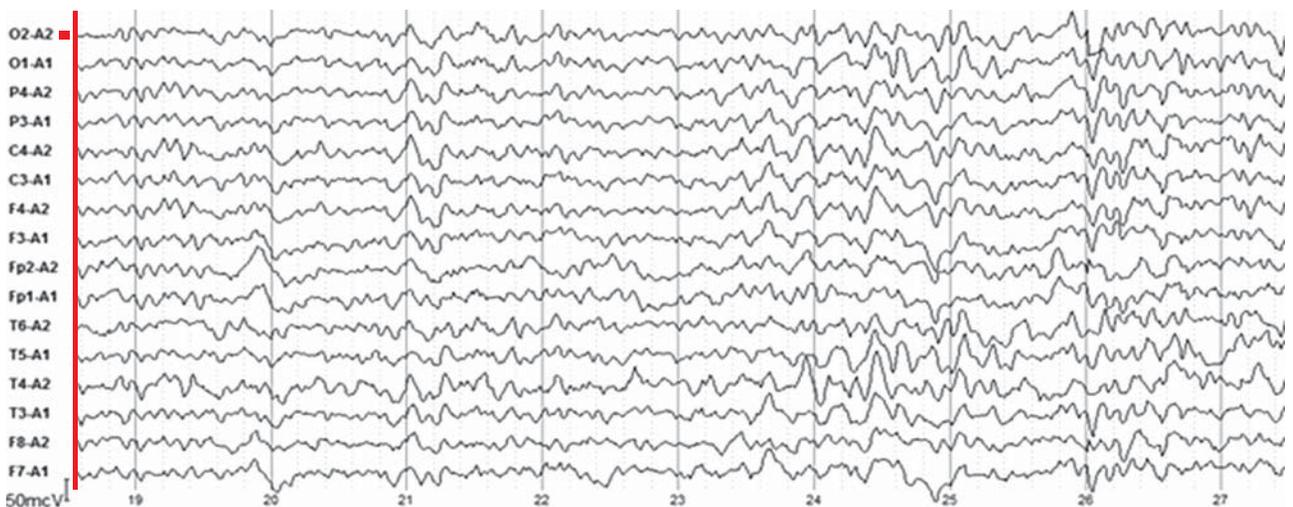


Рис. 8. ЭЭГ пациента З.Т. с неходжкинской лимфомой, 9 лет, после окончания полихимиотерапии

Примечание. Регистрируются билатеральные вспышки тета-волн (4–5 Гц), альфа-ритм в виде групп амплитудой 30–35 мкВ, дезорганизованный частыми бета-колебаниями.

После лечения у пациентов достигнута первая полная ремиссия продолжительностью 5 лет. Во время 5-летнего наблюдения у пациента П.А. со стороны органов и систем отклонений не обнаруживалось. Несмотря на возникающие в период терапии побочные эффекты и осложнения, на выживаемость больных это не повлияло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вместе с высокой выживаемостью детей с лимфоидными опухолями в результате эффективно-го лечения с интенсивными курсами актуальной является проблема нейротоксичности в период проведения программной химиотерапии и поиск прогностических маркеров токсического влияния на функции ЦНС. У больных с опухолевыми заболеваниями изменения функциональной активности мозга могут быть обусловлены токсическим влиянием опухоли и сопутствующими расстройствами нейромедиаторного обмена в связи с патологическим процессом, а также влиянием химиотерапии на ЦНС. Опухолевый процесс сопровождается эндогенной интоксикацией, которая действует как нейротоксический компонент и приводит к нарушению нормального функционирования мозга.

ЭЭГ детей с неходжкинской лимфомой до начала лечения отличались от ЭЭГ здоровых сверстников [3]. Количественный анализ ЭЭГ обнаружил дефицит альфа- и бета-активности наряду с увеличением тета-частот в передних областях ($p < 0,05$) и указывал на определенную дисфункцию дизэнцефальных структур мозга. Такие же данные, отражающие токсическое влияние опухолевого процесса на функции ЦНС [обратная до начала лечения зависимость между повышением уровня МСМ в сыворотке крови и снижением значений мощности в альфа-диапазоне (9–10 Гц) в теменных областях ($r = 0,65$)], получены нами в группе пациентов с лимфоидными опухолями [2].

У одного подростка уже после курса индукции ремиссии отмечали положительную динамику в виде увеличения мощности сенсомоторного ритма ($p < 0,05$), однако имелось некоторое нарастание признаков нейротоксичности в виде повышения медленноволновой активности. После окончания терапии уменьшение дельта-частот и улучшение альфа-ритма в затылочных и сенсомоторных областях указывало на нормализацию ЭЭГ и свидетельствовало о положительном влиянии терапии на ЦНС за счет снижения эндогенной интоксикации. По клиническим и биохимическим данным признаков нейротоксичности не отмечали.

У пациента с развитием нейротоксичности после курса индукции ремиссии отмечали отрицательную динамику в виде нарастания признаков

центральной нейротоксичности по клиническим (головная боль, слабость, сонливость) и нейрохимическим (повышение уровней показателей нейротоксичности и стресса) данным. Количественный анализ ЭЭГ выявил значимое увеличение мощности тета-активности и бета-2 частот при снижении возрастного альфа-ритма ($p < 0,05$). Нарастание мощности тета-частот в лобно-центральных областях можно расценивать как проявления токсического влияния химиотерапии на функции ЦНС. Замедление ритмов ЭЭГ в период индукции ремиссии отмечали R. Korinthenberg и соавт. и связывали развитие энцефалопатии с введением винкристина [4]. Снижение значений спектральной мощности в альфа-полосе частот и увеличение мощности бета-диапазона, возможно, связаны с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием ПХТ.

Ранее нами показано, что токсическое влияние ПХТ на ЦНС детей и подростков с лимфоидными опухолями проявлялось нейрофизиологическими, нейрохимическими, гемодинамическими нарушениями и сопровождалось изменением психоэмоционального состояния детей. При повышении показателей нейротоксичности и стресса происходило увеличение дельта- и тета-активности, уменьшение альфа-активности и увеличение бета-1 и бета-2 составляющих в ЭЭГ, что проявлялось повышенным уровнем тревожности [5].

У детей и подростков с лимфоидными опухолями после терапии, по данным психологических исследований, могут возникать и существенные когнитивные нарушения [6]. В связи с этим полезно проводить обследование состояния когнитивных функций у пациентов после терапии, что будет способствовать возможности коррекции возникающих нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные примеры демонстрируют, что благодаря данным сравнительного ЭЭГ-картирования можно в ранние сроки выявлять пациентов, испытывающих побочное влияние ПХТ, что необходимо учитывать при подготовке к программному лечению. После окончания лечения у наблюдаемых пациентов достигнута первая полная ремиссия продолжительностью 5 лет. Побочные эффекты со стороны ЦНС, возникающие во время терапии, на выживаемость больных не повлияли.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):761–767. doi: 10.1007/s00280-008-0876-6.

2. Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л., Байкова В.Н., Иванов А.В. Связи ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями // *Нейрохимия*. — 2005. — Т.22. — №2 — С. 131–138. [Kuznetsova EI, Gorbachevskaya NL, Baykova VN, Ivanov AV. Correlations between EEG and biochemical parameters in children with lymphoblastic tumors. *Neurochemistry*. 2005;22(2):131–138. (In Russ).]
3. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития: Автореф. дис. ...докт. биол. наук. — М.; 2000. — 43 с. [Gorbachevskaya NL. *Osobennosti formirovaniya EEG u detei v norme i pri raznykh tipakh obshchikh (pervazivnykh) rasstroistv razvitiya*. [dissertation abstract] Moscow; 2000. 43 p. (In Russ).]
4. Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(6):566–572. doi: 10.1002/mpo.10189.
5. Кузнецова Е.И. *Нейробиологические характеристики нейротоксичности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии*: Автореф. дис. ...докт. биол. наук. — М.; 2014. — 53 с. [Kuznetsova EI. *Neirobiologicheskie kharakteristiki neirotoksichnosti u detei s limfoidnymi opukholyami pri programmnoi terapii*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 53 p. (In Russ).]
6. Lofstad GE, Reinjfell T, Hestad K, Diseth TH. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):180–186. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кузнецова Елена Ивановна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник консультативной группы отделения госпитальной терапии и функциональной диагностики отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-26-44,

e-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru, **SPIN-код:** 5518-3709, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9341-316X>

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», руководитель Научно-образовательного центра нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний Московского городского психолого-педагогического университета

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34, **тел.:** (499) 617-71-74,

e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8558-9007>

Лидия Алексеевна Махонова



Первого апреля 2017 г. исполнилось 90 лет основоположнику детской гематологии в стране профессору Л.А. Махоновой!

После окончания 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (1949) Лидия Алексеевна работала врачом-педиатром, руководила терапевтическим отделением

Морозовской детской больницы № 1 в Москве, являясь ведущим консультантом тяжелых больных.

В 1964 г. Л.А. Махонова организовала первое в нашей стране гематологическое отделение на базе Морозовской больницы под эгидой кафедры факультетской педиатрии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, где получали лечение пациенты с различными гематологическими заболеваниями как злокачественной природы, так и с апластической анемией, геморрагическими диатезами и др. В эти годы при непосредственном участии Лидии Алексеевны проводились первые попытки лечения больных острыми лейкозами. Была заложена система обучения детских гематологов — новое направление в отечественной педиатрии.

В течение 10 лет Л.А. Махонова была главным детским гематологом Минздрава РСФСР. С 1976 г. работала во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН. Являлась организатором детского онкогематологического отделения, руководителем которого была в течение 17 лет. Лидию Алексеевну по праву можно считать основоположником научного направления, касающегося оптимизации диагностики и лечения злокачественных заболеваний кровяной и лимфоидной ткани у детей. Если в начале врачебной деятельности Л.А. Махоновой все пациенты с этими заболеваниями погибали, то к 1987 г. впервые в России в результате применения программной химиотерапии именно в руководимой ею клинике были получены самые высокие на тот момент результаты лечения. Выздоровливали до 56% больных острым лимфобластным лейкозом, до 65% — неходжкинской лимфомой и до 70–80% — лимфогранулематозом!

Благодаря активной научной деятельности Л.А. Махоновой впервые в нашей стране получило развитие иммунологическое направление в лечении детей с онкогематологическими заболеваниями (активная иммунотерапия аллогенными лейкозными клетками, интерферонотерапия), приведшее к выздоровлению большей части пациентов. У некоторых из них ремиссии превышают 30 лет. Пациенты Лидии Алексеевны закончили школы, институты, обзавелись семьями, имеют детей, а некоторые и внуков.

Л.А. Махонова — автор более 300 научных работ, в том числе 3 монографий. Под ее руководством выполнены 32 диссертации, из них 8 — на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В течение всего своего творческого пути Лидия Алексеевна проявляла себя исключительно требовательным наставником как высшего, так и среднего медицинского персонала, передавая им свой богатый опыт врачевания и создавая научную школу детских онкогематологов высокого уровня. Ее ученики ныне возглавляют многие детские гематологические и онкогематологические отделения в России и странах СНГ.

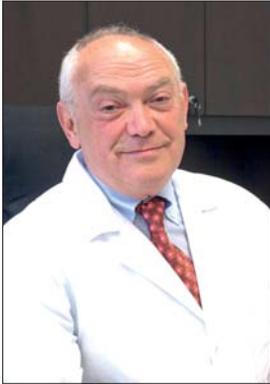
Лидия Алексеевна награждена медалью «За заслуги перед Отечеством» (2002), премией Правительства Российской Федерации за разработку и применение иммунокорректирующих препаратов (1997), премией ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за работу «Современная стратегия и результаты лечения лимфоидных опухолей у детей» (2005).

В продолжение идей профессора Л.А. Махоновой с 1991 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России функционирует первое в стране детское отделение трансплантации костного мозга. Ученики Лидии Алексеевны продолжают славные традиции. Благодаря тому, что в настоящее время терапевтическое отделение Морозовской детской больницы № 1 является активным участником международного сотрудничества, более чем у 80% детей с острым лимфобластным лейкозом, неходжкинской лимфомой и лимфогранулематозом удалось добиться полного выздоровления. Значительный прогресс в лечении острого миелобластного лейкоза — наиболее тяжелого заболевания — был достигнут благодаря применению интенсивных программ химиотерапии с трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток. Более 40% больных с данной патологией выздоравливают.

Пример жизни Л.А. Махоновой — это уникальная самоотдача делу, которому она посвятила свою жизнь, — лечению детей с тяжелыми злокачественными заболеваниями. Лидию Алексеевну отличают высочайший профессионализм, скромность, отзывчивость, огромная трудоспособность, оптимизм и мудрость в решении медицинских и жизненных проблем. Своим бескорыстным и самоотверженным трудом ВРАЧ Лидия Алексеевна Махонова заслужила большую любовь и авторитет среди своих коллег по всей России.

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллеги, ученики, друзья искренне поздравляют Лидию Алексеевну со славным юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья и благополучия!

Александр Григорьевич Румянцев



12 февраля 2017 г. исполнилось 70 лет известному ученому, академику РАН Александру Григорьевичу Румянцеву!

Александр Григорьевич родился в Кировоградской области Украинской ССР. В 1971 г. с отличием окончил педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ

им. Н.И. Пирогова, в котором затем прошел путь от клинического ординатора, ассистента, доцента, профессора до заведующего кафедрой поликлинической педиатрии, организованной им же в 1987 г. В 1991 г. он был назначен директором ГУ «НИИ детской гематологии», а в 2011 г. — директором ФГБУ «Федеральный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва» Минздрава России. Кроме того, Александр Григорьевич является главным внештатным детским специалистом-гематологом Минздрава России и президентом Национального общества детских гематологов и онкологов.

Александр Григорьевич разработал методы диагностики и лечения болезней крови у детей, функциональные методы оценки клеток крови и костного мозга в норме и патологии. Им проведены разработка и внедрение в практику адъювантных методов иммунотерапии гемобластозов, исследования по механизмам адъювантной иммунотерапии и регуляции противоопухолевого иммунитета идиотипическими антителами, по иммунотерапии эндотоксического шока, а также исследования по программной полихимиотерапии и сопроводительному лечению миелодисплазий, аплазий кроветворения, лейкозиев, злокачественных лимфом, гистиоцитозов и опухолей головного мозга у детей.

Александр Григорьевич — автор и соавтор научных концепций механизма адъювантного ответа при иммунотерапии лейкозиев, биохимического ограничения (толерантности) иммунного ответа при адъювантной иммунотерапии больных раком. Им проведены фундаментальные и прикладные исследования в области патогенеза, диагности-

ки и лечения анемий, депрессий кроветворения и гемобластозов, созданы кооперированные группы по изучению эффективности лечения острых лейкозов, злокачественных лимфом и опухолей мозга у детей. Академик А.Г. Румянцев разрабатывает новые методы трансплантации гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга, периферической и пуповинной крови при генетических, гематологических и онкологических заболеваниях у детей и подростков, способы междисциплинарной реабилитации детей, программу школьного образования для детей-инвалидов.

Александр Григорьевич — талантливый педагог, автор и соавтор учебных программ по заболеваниям детского возраста, поликлинической педиатрии, онкогематологии, трансфузионной медицине. Он научный редактор учебников и пособий по педиатрии, детской гематологии и иммунологии. Им опубликовано более 650 научных работ, в том числе 45 монографий и руководств.

Александр Григорьевич является членом Научного совета Минздрава России, членом Правления Союза педиатров России, главным редактором журнала «Вестник службы крови России», членом редакционных коллегий журналов «Педиатрия», «Российский педиатрический журнал», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Гематология и трансфузиология», «Российский журнал детской гематологии и онкологии», «Russian Journal of Immunology», а также членом Фармацевтического комитета России, председателем Национального совета экспертов по иммунодефицитам, членом Национального совета экспертов по редким заболеваниям. Им подготовлено 70 докторов и 128 кандидатов медицинских наук.

Александр Григорьевич Румянцев — лауреат нескольких премий за научно-исследовательские работы в области педиатрии; имеет государственные награды — ордена и медали, а также множественные общественные награды и грамоты.

Редколлегия журнала «Онкопедиатрия», коллеги и ученики желают Александру Григорьевичу здоровья, счастья, долгих лет жизни и новых успехов в научной деятельности!

ПРОГРАММА СЕКЦИИ
по детской онкологии в рамках IX Съезда онкологов России
15 июня 2017 г.

- 9.00–9.40 Достижения и перспективы детской онкологии.
В.Г. Поляков (Москва)
- 10.00–11.00 Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями**
Председатели: М.Д. Алиев, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков (Москва)
- 10.00–10.30 Совершенствование системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями: новый порядок, клинические рекомендации, критерии качества.
М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, Л.В. Караваева, В.Г. Поляков (Москва)
- 10.30–10.45 Состояние онкологической помощи детям в Республике Башкортостан.
Р.Р. Байрамгулов (Уфа)
- 10.45–11.00 Состояние онкологической помощи детям в Дальневосточном федеральном округе.
Л.М. Минкина (Владивосток)
- 11.00–11.15 Кофе-брейк
- 11.15–12.30 Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями**
Председатели: В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков (Москва)
- 11.15–11.30 Состояние онкологической помощи детям в Северо-Западном федеральном округе.
С.А. Кулева (Санкт-Петербург)
- 11.30–11.45 Состояние онкологической помощи детям в Приволжском федеральном округе.
Л.П. Привалова (Н. Новгород)
- 11.45–12.00 Состояние онкологической помощи детям в Уральском федеральном округе.
Л.Г. Фечина (Екатеринбург)
- 12.00–12.15 Состояние онкологической помощи детям в Южном федеральном округе.
О.Э. Чулков (Краснодар)
- 12.15–12.30 Состояние онкологической помощи детям в Челябинской области.
И.И. Спичак (Челябинск)
- 12.30–14.00 Обед
- 14.00–15.00 Солидные опухоли у детей**
Председатели: Р.Р. Байрамгулов (Уфа), А.П. Казанцев (Москва)
- 14.00–14.15 Тромбоз нижней полой вены у детей с опухолями почек.
А.П. Казанцев, М.А. Рубанский (Москва)
- 14.15–14.30 Экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли области головы и шеи.
М.В. Телешова (Москва)
- 14.30–14.45 Современные возможности органосохраняющего лечения пациентов с костными саркомами.
Д.В. Нисиченко, А.З. Дзампаев (Москва)
- 14.45–15.00 Рабдомиосаркомы области головы и шеи.
Т.В. Сергеева (Москва)
- 15.00–15.15 Кофе-брейк
- 15.15–16.30 Гемобластозы у детей**
Председатели: О.Г. Желудкова, Т.Т. Валиев (Москва)
- 15.15–15.45 Современные достижения в лечении пациентов с медуллобластомой.
О.Г. Желудкова, М.Р. Рыжова, А.Г. Коршунов, А.М. Крянев, Н.А. Стребкова (Москва)
- 15.45–16.00 Терапия пациентов с неходжкинскими лимфомами.
Т.Т. Валиев (Москва)
- 16.00–16.15 Эпидемиология и результаты лечения пациентов с гемобластомами в Челябинской области.
Е.В. Теплых (Челябинск)
- 16.15–16.30 Дискуссия



Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977 (Print) ONCOPEDIATRIA

Личный кабинет

Логин:

Пароль:

Запомнить меня

Главная | О журнале | Зарегистрироваться | Поиск | Текущий номер | Архив | Новости | Авторам | Благотворительность




Поиск

Все

Листать

- [по выпускам](#)
- [по авторам](#)
- [по заглавиям](#)

- [Отправить рукопись](#)
- [Правила для авторов](#)
- [Об издательстве](#)
- [Книги](#)
- [Подписка](#)

Другие журналы издательства:

- [Вестник РАМН](#)
- [Вопросы современной педиатрии](#)
- [Педиатрическая фармакология](#)

Главная > **Онкопедиатрия**

Онкопедиатрия

Статьи журнала посвящены современным хирургическим методам лечения онкологических заболеваний у детей, в том числе обсуждаются вопросы закрытой и коррекционной терапии осложнений, формирования венозного доступа, анестезиологического сопровождения инвазивных вмешательств и операций, а также современных методов диагностики. Кроме того, в журнале будут публиковаться официальные обзоры Российского общества детских онкологов.

Журнал индексируется в РИНЦ, Socionet.ru, Ulrich's International Periodicals Directory, списке журналов ВАК.



Журнал «Онкопедиатрия» был учрежден Российским обществом детских онкологов в 2014 г. В Редакционный совет журнала входят ведущие детские онкологи Российской Федерации и их иностранные коллеги.

Материалы журнала посвящены современным лекарственным и хирургическим методам лечения онкологических заболеваний у детей, включая сопроводительную и коррекционную терапию осложнений, созданию венозного доступа, анестезиологическому обеспечению инвазивных вмешательств и операций, а также современным методам диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ и т.д.). Кроме того, в журнале публикуется официальная информация (распоряжения, объявления, новости и т.д.) Российского общества детских онкологов.

Наряду с заботой об обеспечении высокого научного уровня основных публикаций, журнал, являясь средством массовой информации, стремится в наибольшей степени соответствовать интересам практикующих онкологов из разных регионов и затрагивать актуальные для них вопросы. На это направлены рубрики журнала, со статьями, представляющими практический и научный интерес: «Обмен опытом», «Клиническое наблюдение», «Оригинальные статьи», «Лекции». Для информирования детских онкологов о новинках

Отправить рукопись



Главный редактор
[В.Г. Поляков](#)

OPEN ACCESS

Облако тегов

[венозный доступ](#)
[выживаемость](#)
[гепатобластома дети дети](#)
[и подростки злокачественные](#)
[онкология заболеваемость](#)
[оплачиваемые](#)
[новообразования](#)
[имплантируемые венозные](#)
[порты лечение лучевой](#)
[терапии нейробластома](#)
[нефробластома](#)
[обезболивание острые](#)
[лейкозы паллиативная](#)
[помощь подлеченные](#)
[катетеры ретинобластома](#)
[точность химиотерапии](#)
[хирургическое лечение](#)






Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что начал работать новый сайт журнала «Онкопедиатрия»:

www.oncopediatria.ru

Теперь он расположен на платформе eIpub, которая дает возможность легко интегрироваться во все иностранные базы данных и крупные библиотеки мира. Устройство сайта будет интуитивно понятно и иностранным пользователям, от которых мы тоже ожидаем публикаций.

Сайт открывает новые возможности как для авторов, так и для читателей: доступны подача статей в электронном виде, поиск информации в архиве журнала по различным параметрам. Все статьи будут проверены на наличие плагиата. Это поможет соискателям научных степеней, так как теперь многие диссертационные советы в числе необходимых документов запрашивает справку об отсутствии плагиата в статьях. Вскоре любители гаджетов смогут увидеть журнал для Android и iOS в App Store и Play Market. Помимо этого, на сайте будут публиковаться новости Российского общества детских онкологов и другая важная информация.

Напоминаем, что наш журнал входит в список периодических печатных изданий, рецензируемых ВАК МОН РФ, а также в следующие базы цитирования: РИНЦ, Киберленинка, Ulrich's Periodicals Directory. Однако впереди новые цели — включение в архивы библиотек ведущих вузов, в Scopus и Web of Science. Достижение данных целей требует совершенствования издания и повышения его уровня. В связи с этим редакцией было принято решение о введении новых требований к оформлению статей, ознакомиться с которыми вы можете в данном номере и на сайте. Уверены, что их усложнение в соответствии с современными стандартами, принятыми в ведущих научных изданиях, принесет пользу как авторам, так и читателям.

Приглашаем наших читателей зарегистрироваться на сайте журнала и присылать статьи, оформленные в соответствии с новыми требованиями!

АКНОМИД Д®

ДАКТИНОМИЦИН | 5 ампул по 1 мл

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

ПОКАЗАНИЯ:

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

Фармацевтическая субстанция дактиномицина исследована, согласно рекомендации японской фармакопеи (JP XV) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии. Кроме того, для доказательства идентичности структуры вещества было проведено сравнение спектров ЯМР и 3D спектров флуоресценции со стандартом. Для исследования цитотоксической активности была использована культура клеток HeLa, чувствительная к дактиномицину. Вывод: субстанция по структуре и брутто формуле полностью совпадает со стандартом дактиномицина, является высокоочищенным препаратом и показывает присущую дактиномицину фармакологическую активность *in vitro*.

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

www.adikom.msk.ru

Тел.: +7 (495) 120 2257

e-mail: adikom2016@yandex.ru

Рег. уд. ЛП 002036-010413

