

# 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

Островская А.С., 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.

Богомилский 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.

Мошетьева 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.

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

Суслёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.

Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.

Фечина Л.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.

229



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.

### Индекс подписных изданий

Почты России — П4837

### Электронная подписка на сайт:

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

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»  
119501, Москва, Веерная ул., д.22, корп. 3, офис 48  
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

Ostrovskaya A.S.

### 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)  
Dolgopolo 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)  
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)  
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)  
Shiryaev S.V., MD, PhD (Moscow)  
Shields C., MD (Philadelphia, USA)  
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)  
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Yarvoi A.A., MD, PhD (Moscow)

### Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia  
Chairman of Board of Guardians — His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill  
Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness the Heir, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia  
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

### 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 Pochta Rossii catalogue:  
index — П4837

### Electronic subscription on sites

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

Printed by «Poligrafist i izdatel'» Ltd,  
22-3-48, Veernaja street, Moscow, 119501.  
Number of printed copies: 1300.

# ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2017 / том 4 / № 4

## СОДЕРЖАНИЕ

### КОЛОНКА РЕДАКТОРА

В.Г. Поляков

233 ПОЗДРАВЛЕНИЕ С НОВЫМ ГОДОМ

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

М.Ю. Рыков

234 СМЕРТНОСТЬ ДЕТЕЙ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ЛЕКЦИЯ

В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, И.А. Железнякова, О.А. Сухоруких,  
Г.Р. Хачатрян, Ж.А. Галеева, В.В. Власов, Д.В. Лукьянцева, В.К. Федяева, М.Ю. Рыков

246 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

260 УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ТКАНИ САРКОМ И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

269 ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ЭНДОНАЗАЛЬНЫЙ ПОДХОД К УДАЛЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА ОСНОВАНИЕ ЧЕРЕПА У ДЕТЕЙ

231

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А. Кулева, Е.Н. Имянитов

283 ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА: СИНДРОМАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, А.П. Казанцев

290 ЭНДОХИРУРГИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.М. Волгарева, Л.Э. Завалишина, Т.П. Казубская, А.И. Сендерович, В.Г. Поляков

294 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПИГМЕНТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ: ОПИСАНИЕ ЧЕТЫРЕХ СЛУЧАЕВ

### ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

301 РАБОЧАЯ ПОЕЗДКА В АРХАНГЕЛЬСК

### ЮБИЛЕИ

302 ВАЛЕНТИН ИВАНОВИЧ ЛЕБЕДЕВ

303 СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2017 ГОДУ

# ONCOPEDIATRIA / 2017 / volume 4 / № 4

## CONTENTS

### EDITOR COLUMN

Vladimir G. Polyakov

- 233 **NEW YEAR CONGRATULATIONS**

### EDITORIAL

Maxim Yu. Rykov

- 234 **MORTALITY FROM MALIGNANT TUMORS IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION**

### LECTURE

Vitalij V. Omeljanovskij, Marija V. Avksent'eva, Inna A. Zhelezniakova,  
Olga A. Sukhorukih, Georgij R. Hachatrian, Zhanna A. Galeeva, Vasilij V. Vlasov,  
Dar'ja V. Lukjanceva, Vlada K. Fediaeva, Maxim Yu. Rykov

- 246 **CLINICAL GUIDELINES AS A TOOL FOR IMPROVING THE QUALITY OF MEDICAL CARE DELIVERY**

### ORIGINAL ARTICLES

Leand P. Kisialeu, Tatiana V. Savitskaia, Olga V. Aleinikova

- 260 **LEVELS OF ANGIOGENESIS FACTORS EXPRESSION IN SARCOMA TISSUE AND NON-MALIGNANT LESIONS IN PEDIATRIC PATIENTS: RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Oleg A. Merkulov, Tatiana V. Gorbunova, Dmitri A. Buletov, Vladimir G. Polyakov

- 269 **ENDOSCOPIC ENDONASAL APPROACH FOR THE TUMOR REMOVAL IN CHILDREN WITH NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES CANCER WITH SKULL BASE METASTASES**

### LITERATURE REVIEW

Svetlana A. Kulyova, Evgeny N. Imyanitov

- 283 **WILM'S TUMOR: SYNDROME-BASED AND MOLECULAR DIAGNOSTICS**

Diana V. Rybakova, Polad A. Kerimov, Anatoly P. Kazantsev

- 290 **ENDOSURGERY IN DIAGNOSIS OF TUMOR DISEASES IN CHILDREN**

### CLINICAL CASE

Galina M. Volgareva, Larisa E. Zavalishina, Tat'yana P. Kazubskaya,  
Anastasiya I. Senderovich, Vladimir G. Polyakov

- 294 **MOLECULAR APPROACHES FOR THE DIAGNOSTICS OF PEDIATRIC PIGMENT SKIN MALFORMATIONS: FOUR CASES**

### FROM THE RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS

- 301 **BUSINESS TRIP TO ARKHANGELSK**

### ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

- 302 **VALENTIN IVANOVICH LEBEDEV**

- 303 **ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «ONCOPEDIATRIA» IN 2017**

## Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



**В**ы читаете очередной, 16-й номер нашего журнала, выпущенный в преддверии Нового 2018 года.

Несмотря на существующие сложности, в прошедшем году нам удалось многое: проведены секции по детской онкологии в рамках крупных онко-

логических съездов, разработаны Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология», стандарты оказания медицинской помощи.

Вместе с тем многое всем нам еще предстоит сделать: участие в съезде педиатров России, ежегодном совещании НОДГО, форуме «Белые ночи», ежегодном Российском онкологическом конгрессе и многих других отечественных и зарубежных конференциях. В октябре 2018 г. планируется проведение VII Съезда детских онкологов России с международным участием. Нам предстоят различные рабочие поездки, а также разработка обновленных клинических рекомендаций и других нормативных документов.

Детская онкология — мультидисциплинарная специальность, требующая объединения различных специалистов и объединения усилий нескольких медицинских организаций для проведения мультицентровых исследований. Призываю всех детских онкологов объединиться, преодолеть имеющиеся разногласия и содружественными действиями внести новый вклад в развитие нашей специальности, продолжая публиковать его результаты в научных статьях, число которых значительно увеличилось.

Отдельные слова признательности я адресую нашим авторам, благодаря публикационной активности которых каждый номер нашего журнала содержит актуальную и интересную информацию, современные научные данные. Очень надеюсь, что в наступающем году детские онкологи проявят высокую науч-

ную активность и достигнут новых успехов.

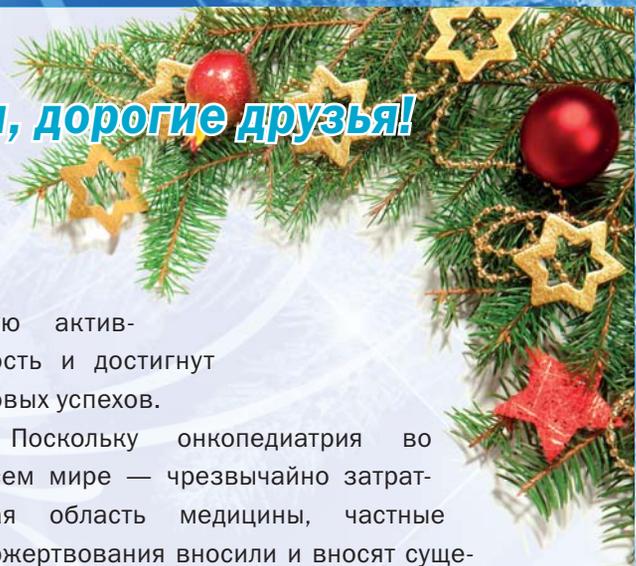
Поскольку онкопедиатрия во всем мире — чрезвычайно затратная область медицины, частные пожертвования вносили и вносят существенный вклад в борьбу за повышение качества жизни и доступности медицинской помощи. И в нашей стране эта тенденция получила поступательное положительное развитие. Именно поэтому отдельной признательности заслуживают благотворительные фонды, которые помогают в лечении детей с онкологическими заболеваниями.

В прошедшем году Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина получил статус национального и переименован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Произошли изменения и в руководстве. Поздравляю члена-корреспондента РАН, профессора И.С. Стилиди, назначенного 28 ноября 2017 г. исполняющим обязанности директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также доктора медицинских наук, профессора А.Б. Рябова с назначением на должность директора НИИ детской онкологии и гематологии.

Дорогие коллеги, авторы, читатели и друзья! Желаю, чтобы в Новом году свершились все ваши планы и задумки, желаю тепла и уюта в ваших домах, здоровья вашим родным и близким! Успехов в личной жизни, профессионального роста, счастья, здоровья и любви!

Искренне ваш,  
главный редактор журнала «Онкопедиатрия»,  
заместитель директора НИИ ДОГ  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
главный внештатный детский специалист  
онколог Минздрава России,  
заведующий кафедрой детской онкологии  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,  
президент РОДО, академик РАН

**В.Г. Поляков**



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации

Невзирая на значительные достижения здравоохранения в последние годы, смертность детей от злокачественных опухолей снижается крайне медленно. **Цель исследования:** выявить наиболее сложные для лечения категории пациентов, определить дефекты статистических данных и предложить пути их устранения. **Методы.** В экологическом исследовании проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики, содержащие сведения о смертности детей от злокачественных новообразований в 2011–2016 гг. **Результаты.** Показатель смертности в 2011–2013 гг. составил 4 (на 100 тыс. в возрасте 0–19 лет), в 2014–2016 гг. — 3,6 (на 100 тыс. 0–17 лет). Одногодичная летальность за 10 лет сократилась на 5,9%: с 14,7% в 2007 г. до 8,8% в 2016. Первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе — опухоли головного и спинного мозга, третье — саркомы мягких тканей. **Заключение.** Отмеченная динамика снижения одногодичной летальности, безусловно, является положительной и свидетельствует о совершенствовании методов диагностики и лечения. Вместе с тем злокачественные новообразования как причина смерти поднялись с седьмого места (2014 г.) до пятого (2016 г.), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также выявлены существенные дефекты статистических данных, на преодоление которых направлено внедрение в клиническую практику электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** детская онкология, эпидемиология, злокачественные новообразования, смертность.

(Для цитирования: Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. Онкопедиатрия. 2017;4(4):234–245. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1810)

### ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на редкость, в структуре смертности детей злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из ведущих мест, при этом смертность детей от злокачественных опухолей снижается крайне медленно [1]. Анализ показателей и причин смертности позволяет выявить наиболее сложные для лечения категории пациентов и разработать пути повышения качества медицинской помощи.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено экологическое исследование, в котором единицами анализа были агрегированные данные, а не отдельные индивиды [2].

#### Источник данных

Проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики, содержащие сведения о смертности детей от злокачественных новообразований в 2011–2016 гг., а также данные ежегодных отчетов, публикуемых ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России [3–13].

### Анализ данных

Анализовалась следующая информация:

- распределение по причинам смерти детского населения;
- смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2011–2013 гг.;
- смертность от злокачественных новообразований детского населения (0–17 лет) в 2014–2016 гг.;
- одногодичная летальность детей от злокачественных новообразований;
- структура смертности детей от злокачественных новообразований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечается снижение числа умерших детей в 2014–2016 гг. на 15,7%. Показатель детской смертности снизился с 8,3 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2014 г. до 7 в 2016. ЗНО как причина смерти поднялись с седьмого места (2014 г. — 0,34 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет) до пятого (2016 г. — 0,36 на 10 тыс. населения 0–17 лет), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном

периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также отмечается снижение смертности или стабилизация данного показателя от всех причин, за исключением ЗНО и болезней нервной системы (табл. 1) [1].

В 2011 г. от ЗНО умерли 1302 пациента в возрасте 0–19 лет, что составило 4,8% от всех причин смерти детей (табл. 2). Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (383 чел.), наиболее низкие — в возрастной группе 0–1 года (110 чел.). Показатель смертности составил 4,3 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года — 5,6 на 100 тыс. (табл. 3).

В 2012 г. от ЗНО умерло 1178 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4% всех причин смерти детей (табл. 4). Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (322 чел.), наиболее низкие — в возрастной группе 0–1 года (105 чел.). Стандартизованный показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года — 4,9 на 100 тыс. (см. табл. 3).

В 2013 г. от ЗНО умерли 1198 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4,3% всех причин смерти детей (табл. 5). Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 1–4 года (324 чел.), наиболее низкие — в возраст-

ной группе 0–1 года (111 чел.). Стандартизованный показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 10–14 лет — 6,5 на 100 тыс. (см. табл. 3).

В 2014 г. от ЗНО умерли 976 детей в возрасте 0–17 лет, что составило 4,1% всех причин смерти детей, в 2015 — 1038 (4,8%), в 2016 — 1024 (5,1%) (табл. 6). Стандартизованный показатель смертности в 2014 г. составил 3,6 на 100 тыс. в возрасте 0–17 лет, в 2015 — 3,7, в 2016 — 3,2 (см. табл. 3).

В 2011–2016 гг. первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе — опухоли головного и спинного мозга, третье — саркомы мягких тканей (рис. 1, 2; табл. 7, 8).

Одногодичная летальность сократилась на 2%: с 10,8 в 2011 г. до 8,8 в 2016 (рис. 3) [4–13].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что в 2011–2013 гг. Федеральная служба государственной статистики вела учет смертности от ЗНО для возрастной группы 0–19 лет, с 2014 г. — для возрастной группы 0–17 лет, мы не можем проследить динамику за последние 6 лет. Поскольку по данным литературы смертность детей от ЗНО за 2008–2012 гг. составила 4 на 100 тыс. 0–17 лет, обоснованно утверждать, что к 2016 г. отмечается некоторое снижение данного показателя — до 3,5 [7].

Maxim Yu. Rykov

N.N. Blockhin Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

## Mortality From Malignant Tumors in Children in the Russian Federation

**Background.** Despite the significant achievements in public health in recent years, the death rate from malignant tumors in children is declining extremely slowly. **Objective.** The aim was to identify the most difficult categories of patients, fix defects in statistical data and suggest the ways of their elimination. **Methods.** The data of the Federal State Statistics Service providing records on the death rate in children with malignant tumors in 2011–2016 was analyzed. **Results.** The mortality rate in 2011–2013 was 4 (per 100 thousand 0–19 years), in 2014–2016 — 3.6 (per 100 thousand population aged 0–17 y.o.). The one-year mortality rate decreased in 10-year period by 5.9%: from 14.7% in 2007 to 8.8% in 2016. Leukemia was the leading cause of death, the second one was brain and spinal cord tumors, the third — sarcomas of soft tissues. **Conclusion.** The distinguished dynamics of one-year mortality rate decline is certainly positive and demonstrates the improvement of diagnostic and treatment methods. At the same time, the death rate from malignant neoplasms increased (according to the statistics, from the 7th place in 2014 to the 5th place in 2016), trailing only to certain conditions originating in the perinatal period, external causes, congenital abnormalities, and the nervous system diseases. Significant defects in statistical data have been identified; to solve this problem an electronic database of children with cancer has been implemented in clinical practice.

**Key words:** pediatric oncology, epidemiology, malignant tumors, mortality.

(For citation: Rykov Maxim Yu. Mortality From Malignant Tumors in Children in the Russian Federation. *Onkopediatria*. 2017;4(4):234–245. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1810)

Таблица 1. Распределение по причинам смерти детского населения (0–17 лет) [14]

№	Причины	Годы		
		2014	2015	2016
1	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, п (на 10 тыс.)	7526 (2,6)	6718 (2,3)	5942 (2)
2	Внешние причины смерти, п (на 10 тыс.)	5840 (2)	5215 (1,8)	4862 (1,7)
3	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, п (на 10 тыс.)	3738 (1,3)	3369 (1,2)	3215 (1,1)
4	Болезни нервной системы, п (на 10 тыс.)	1294 (0,4)	1351 (0,4)	1397 (0,5)
5	Злокачественные новообразования, п (на 10 тыс.)	976 (0,34)	1038 (0,35)	1024 (0,36)
6	Болезни органов дыхания, п (на 10 тыс.)	1257 (0,4)	1012 (0,3)	968 (0,3)
7	Симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках, п (на 10 тыс.)	1088 (0,4)	933 (0,3)	808 (0,3)
8	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, п (на 10 тыс.)	825 (0,3)	805 (0,3)	746 (0,26)
9	Болезни системы кровообращения, п (на 10 тыс.)	543 (0,2)	469 (0,2)	437 (0,15)
10	Болезни органов пищеварения, п (на 10 тыс.)	209 (0,07)	206 (0,07)	192 (0,06)
11	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, п (на 10 тыс.)	193 (0,06)	177 (0,06)	189 (0,06)
12	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, п (на 10 тыс.)	162 (0,05)	169 (0,05)	160 (0,05)
13	Болезни мочеполовой системы, п (на 10 тыс.)	54 (0,01)	42 (0,01)	47 (0,01)
14	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, п (на 10 тыс.)	31 (0,01)	26 (0,009)	21 (0,07)
15	Психические расстройства и расстройства поведения, п (на 10 тыс.)	8 (0,002)	3 (0,001)	8 (0,002)
16	Болезни уха и сосцевидного отростка, п (на 10 тыс.)	6 (0,002)	5 (0,01)	5 (0,001)
17	Болезни кожи и подкожной клетчатки, п (на 10 тыс.)	7 (0,002)	7 (0,02)	2 (0,0007)
Всего, п (на 10 тыс.)		23 759 (8,3)	21 546 (7,6)	20 026 (7)

Таблица 2. Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2011 г. [14]

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Лейкемия (%)*	26 (23,6)	94 (27,9)	71 (28,5)	66 (29,6)	108 (28,2)	365 (28)
Головного и спинного мозга (%)*	18 (16,4)	94 (27,9)	81 (32,5)	72 (32,3)	57 (14,9)	322 (24,7)
Саркомы мягких тканей (%)*	9 (8,2)	41 (12,2)	20 (8)	14 (6,3)	31 (8)	115 (8,8)
Саркомы костей (%)*	4 (3,6)	5 (1,5)	7 (2,8)	18 (8)	47 (12,3)	81 (6,2)
Рак <i>in situ</i> , доброкачественные неопределенного и неизвестного характера новообразования (%)*	24 (21,8)	20 (5,9)	13 (5,2)	7 (3,1)	14 (3,6)	78 (6)
Других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (%)*	10 (0,9)	32 (9,5)	13 (5,2)	8 (3,6)	13 (3,4)	76 (5,8)
Неходжкинская лимфома (%)*	1 (0,9)	7 (2)	14 (5,6)	8 (3,6)	21 (5,5)	51 (3,9)
Почек (%)*	3 (2,7)	16 (4,7)	14 (5,6)	3 (1,3)	7 (1,8)	43 (3,3)
Других и неточно обозначенных органов дыхания и грудной клетки (%)*	7 (6,4)	5 (1,5)	3 (1,2)	5 (2,2)	15 (3,9)	35 (2,7)
Печени и внутрипеченочных желчных протоков (%)*	2 (1,8)	14 (4,1)	4 (1,6)	4 (1,8)	7 (1,8)	31 (2,4)
Лимфома Ходжкина (%)*	0	0	1 (0,4)	8 (3,6)	20 (5,2)	29 (2,2)
Трахеи, бронхов, легких (%)*	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	7 (1,8)	11 (0,8)
Губы, полости рта, глотки (%)*	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (1,2)	2 (0,9)	3 (0,8)	10 (0,7)
Яичника (%)*	1 (0,9)	0	0	2 (0,9)	5 (1,3)	8 (0,6)
Желудка (%)*	0	0	0	0	7 (1,8)	7 (0,5)

**Таблица 2.** Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2011 г. [14] (Окончание)

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода, анального канала (%)*	0	0	0	0	5 (1,3)	5 (0,4)
Поджелудочной железы (%)*	0	1 (0,3)	0	1 (0,4)	3 (0,8)	5 (0,4)
Меланома (%)*	0	1 (0,3)	0	0	4 (1)	5 (0,4)
Других органов мужской половой системы (%)*	0	1 (0,3)	0	0	4 (1)	5 (0,4)
Мочевого пузыря (%)*	0	3 (0,9)	2 (0,8)	0	0	5 (0,4)
Ободочной кишки (%)*	1 (0,9)	0	0	1 (0,4)	2 (0,5)	4 (0,3)
Другие ЗНО кожи (%)*	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,2)
Грудной железы (%)*	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	2 (0,2)
Предстательной железы (%)*	0	0	0	0	2 (0,5)	2 (0,2)
Множественные миеломные и плазмоклеточные новообразования (%)*	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	2 (0,2)
Других и неуточненных органов женской половой системы (%)*	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	2 (0,2)
Гортани (%)*	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,08)
Шейки матки (%)*	1 (0,9)	0	0	0	0	1 (0,08)
Других частей матки (%)*	1 (0,9)	0	0	0	0	1 (0,08)
Щитовидной железы	0	0	0	0	0	0
Тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку	0	0	0	0	0	0
Других и неточно обозначенных локализаций органов пищеварения	0	0	0	0	0	0
Всего от ЗНО (%)**	110 (0,8)	337 (10,2)	249 (12,6)	223 (11,1)	383 (5,7)	1302 (4,8)
Всего от всех причин	13 168	3297	1972	2006	6656	27 099

Примечание. \* — процентное соотношение всех ЗНО в соответствующей возрастной группе, \*\* — процентное соотношение всех причин смертности в соответствующей возрастной группе. ЗНО — злокачественные новообразования.

**Таблица 3.** Показатели смертности от ЗНО населения Российской Федерации (рассчитано автором)

Показатель	Годы					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Смертность на 100 тыс., из них в возрасте, лет	4,3*	3,9*	3,9*	3,6**	3,7**	3,5**
0–4	5,6	4,9	5	н/д	н/д	н/д
5–9	3,5	3,6	3,4	н/д	н/д	н/д
10–14	3,4	2,7	6,5	н/д	н/д	н/д
15–19	4,7	4,2	4,3	н/д	н/д	н/д

Примечание. \* — для возрастной группы 0–19 лет, \*\* — для возрастной группы 0–17 лет. ЗНО — злокачественные новообразования, н/д — нет данных.

**Таблица 4.** Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2012 г. [14]

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Лейкемия (%)*	22 (21)	91 (29,5)	74 (28,2)	53 (29,3)	96 (29,8)	336 (28,5)
Головного и спинного мозга (%)*	26 (24,8)	81 (26,3)	86 (32,8)	64 (35,4)	55 (17)	312 (26,5)
Саркомы мягких тканей (%)*	13 (12,4)	45 (14,6)	29 (11)	16 (8,8)	31 (9,6)	134 (11,4)
Саркомы костей (%)*	0	6 (1,9)	5 (1,9)	2 (1,1)	12 (3,7)	25 (2,1)
Рак <i>in situ</i> , доброкачественные неопределенного и неизвестного характера новообразования (%)*	22 (21)	9 (2,9)	12 (4,6)	12 (6,6)	8 (2,5)	63 (5,3)

Таблица 4. Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2012 г. [14] (Окончание)

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (%)*	6 (5,7)	26 (8,4)	15 (5,7)	7 (3,9)	18 (5,6)	72 (6,1)
Неходжкинская лимфома (%)*	2 (1,9)	12 (3,9)	17 (6,5)	10 (5,5)	24 (7,5)	65 (5,5)
Почек (%)*	6 (5,7)	11 (3,6)	11 (4,2)	2 (1,1)	1 (0,3)	31 (2,6)
Других и неточно обозначенных органов дыхания и грудной клетки (%)*	2 (1,9)	3 (1)	4 (1,5)	2 (1,1)	10 (3,1)	21 (1,8)
Печени и внутривенных желчных протоков (%)*	4 (3,8)	9 (2,9)	2 (0,7)	5 (2,8)	6 (1,9)	26 (2,2)
Лимфома Ходжкина (%)*	0	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1,7)	16 (5)	22 (1,9)
Трахеи, бронхов, легких (%)*	0	2 (0,6)	1 (0,4)	0	1 (0,3)	4 (0,3)
Губы, полости рта, глотки (%)*	1 (0,9)	3 (1)	1 (0,4)	1 (0,5)	3 (0,9)	9 (0,8)
Яичника (%)*	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)	6 (1,9)	8 (0,7)
Желудка (%)*	0	0	0	0	10 (3,1)	10 (0,9)
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода, анального канала (%)*	0	2 (0,6)	0	0	3 (0,9)	5 (0,4)
Поджелудочной железы (%)*	0	0	0	0	2 (0,6)	2 (0,2)
Меланома (%)*	0	0	0	0	7 (2,2)	7 (0,6)
Других органов мужской половой системы (%)*	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,5)	7 (2,2)	11 (1)
Мочевого пузыря (%)*	0	2 (0,6)	1 (0,4)	0	0	3 (0,2)
Ободочной кишки (%)*	0	1 (0,3)	0	1	1 (0,3)	3 (0,2)
Другие ЗНО кожи (%)*	0	0	1 (0,4)	0	0	1 (0,1)
Грудной железы	0	0	0	0	0	0
Предстательной железы (%)*	0	0	0	0	2 (0,6)	2 (0,2)
Множественные миеломные и плазмоклеточные новообразования (%)*	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)	0	2 (0,2)
Других и неуточненных органов женской половой системы	0	0	0	0	0	0
Гортани (%)*	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,1)
Шейки матки (%)*	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Других частей матки (%)*	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Других и неточно обозначенных локализаций органов пищеварения	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Щитовидной железы	0	0	0	0	0	0
Тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку	0	0	0	0	0	0
Всего от ЗНО (%)**	105 (0,6)	308 (9,4)	262 (12,9)	181 (9,1)	322 (5,4)	1178 (4)
Всего от всех причин	16 306	3270	2030	1979	6001	29 586

Примечание. \* — процентное соотношение всех ЗНО в соответствующей возрастной группе, \*\* — процентное соотношение всех причин смертности в соответствующей возрастной группе. ЗНО — злокачественные новообразования.

Таблица 5. Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2013 г. [14]

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Лейкемия (%)*	31 (27,9)	99 (30,5)	71 (28)	69 (33,7)	82 (26,9)	352 (29,4)
Головного и спинного мозга (%)*	21 (18,9)	89 (27,5)	93 (36,7)	63 (30,7)	54 (17,7)	320 (26,7)
Саркомы мягких тканей (%)*	9 (8,1)	37 (11,4)	26 (10,3)	13 (6,3)	26 (8,5)	111 (9,3)
Саркомы костей (%)*	4 (3,6)	6 (1,8)	8 (3,2)	18 (8,8)	52 (17)	88 (7,3)

**Таблица 5.** Смертность от злокачественных новообразований населения (0–19 лет) в 2013 г. [14] (Окончание)

ЗНО	Возрастные группы, по годам					
	До 1 года	1–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Рак <i>in situ</i> , доброкачественные неопределенного и неизвестного характера новообразования (%)*	12 (10,8)	6 (1,8)	7 (2,8)	10 (4,9)	15 (4,9)	50 (4,2)
Других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (%)*	11 (9,9)	27 (8,3)	15 (5,9)	7 (3,4)	10 (3,3)	70 (5,8)
Неходжкинская лимфома (%)*	2 (1,8)	10 (3)	8 (3,2)	9 (4,4)	21 (6,9)	50 (4,2)
Почек (%)*	3 (2,7)	16 (4,9)	8 (3,2)	5 (2,4)	3 (1)	35 (2,9)
Других и неточно обозначенных локализаций органов пищеварения (%)*	0	0	1 (0,4)	1 (0,5)	0	2 (0,2)
Других и неточно обозначенных органов дыхания и грудной клетки (%)*	5 (4,5)	9 (2,7)	3 (1,2)	2 (1)	7 (2,3)	26 (2,2)
Печени и внутрипеченочных желчных протоков (%)*	10 (9)	13 (4)	3 (1,2)	0	6 (2)	32 (2,7)
Лимфома Ходжкина (%)*	0	1 (0,3)	2 (0,8)	2 (1)	6 (2)	11 (0,9)
Трахеи, бронхов, легких (%)*	0	4 (1,2)	0	1 (0,5)	4 (1,3)	9 (0,8)
Губы, полости рта, глотки (%)*	2 (1,8)	3 (0,9)	4 (1,6)	0	4 (1,3)	13 (1)
Яичника (%)*	0	0	2 (0,8)	0	5 (1,6)	7 (0,6)
Желудка (%)*	0	0	0	2 (1)	2 (0,6)	4 (0,3)
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода, анального канала	0	0	0	0	0	0
Поджелудочной железы (%)*	0	0	0	2 (1)	1 (0,3)	3 (0,2)
Меланома (%)*	0	0	0	1 (0,5)	2 (0,6)	3 (0,2)
Других органов мужской половой системы (%)*	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	2 (0,1)
Мочевого пузыря (%)*	0	0	2 (0,8)	0	0	2 (0,1)
Ободочной кишки (%)*	0	0	0	0	2 (0,6)	2 (0,1)
Другие ЗНО кожи	0	0	0	0	0	0
Грудной железы	0	0	0	0	0	0
Предстательной железы	0	0	0	0	0	0
Множественные миеломные и плазмноклеточные новообразования	0	0	0	0	0	0
Других и неуточненных органов женской половой системы	0	0	0	0	0	0
Гортани (%)*	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	2 (0,1)
Шейки матки	0	0	0	0	0	0
Других частей матки	0	0	0	0	0	0
Щитовидной железы	0	0	0	0	0	0
Тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку (%)*	1 (0,9)	2 (0,6)	0	0	1 (0,3)	4 (0,3)
Всего от ЗНО (%)**	111 (0,7)	324 (10,6)	253 (13,5)	205 (10,7)	305 (5,6)	1198 (4,3)
Всего от всех причин	15 477	3064	1872	1924	5460	27 797

Примечание. \*— процентное соотношение всех ЗНО в соответствующей возрастной группе, \*\*— процентное соотношение всех причин смертности в соответствующей возрастной группе. ЗНО — злокачественные новообразования.

Таблица 6. Смертность от злокачественных новообразований детского населения (0–17 лет) в 2014–2016 гг. [14]

ЗНО	Годы		
	2014	2015	2016
Лейкемия (%)*	284 (29)	310 (29,9)	301 (29,4)
Головного и спинного мозга (%)*	269 (27,6)	282 (27,2)	282 (27,5)
Саркомы мягких тканей (%)*	97 (9,9)	109 (10,5)	122 (11,9)
Саркомы костей (%)*	55 (5,6)	67 (6,4)	81 (7,9)
Рак <i>in situ</i> , доброкачественные неопределенного и неизвестного характера новообразования (%)*	61 (6,2)	67 (6,4)	55 (5,4)
Других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (%)*	53 (5,4)	57 (5,5)	50 (4,9)
Неходжкинская лимфома (%)*	51 (5,2)	38 (3,6)	37 (3,6)
Почек (%)*	23 (2,3)	19 (1,8)	25 (2,4)
Других и неточно обозначенных органов дыхания и грудной клетки (%)*	12 (1,2)	17 (1,6)	11 (1)
Печени и внутрипеченочных желчных протоков (%)*	24 (2,5)	23 (2,2)	27 (2,6)
Лимфома Ходжкина (%)*	5 (0,5)	6 (0,6)	8 (0,8)
Трахеи, бронхов, легких (%)*	3 (0,3)	6 (0,6)	1 (0,1)
Губы, полости рта, глотки (%)*	9 (0,9)	6 (0,6)	5 (0,5)
Яичника (%)*	6 (0,6)	3 (0,3)	5 (0,5)
Желудка (%)*	4 (0,4)	0	1 (0,1)
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, заднего прохода, анального канала (%)*	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Поджелудочной железы (%)*	0	4 (0,4)	1 (0,1)
Меланома (%)*	2 (0,2)	4 (0,4)	3 (0,3)
Других органов мужской половой системы (%)*	2 (0,2)	5 (0,5)	3 (0,3)
Мочевого пузыря (%)*	1 (0,1)	3 (0,3)	3 (0,3)
Ободочной кишки (%)*	2 (0,2)	3 (0,3)	0
Другие ЗНО кожи (%)*	0	1 (0,1)	0
Грудной железы (%)*	2 (0,2)	0	0
Предстательной железы (%)*	0	1 (0,1)	0
Множественные миеломные и плазмоклеточные новообразования (%)*	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Других и неуточненных органов женской половой системы (%)*	2 (0,2)	1 (0,1)	0
Гортани	0	0	0
Шейки матки	0	0	0
Других частей матки (%)*	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Пищевода (%)*	1 (0,1)	0	0
Тонкого кишечника, включая двенадцатиперстную кишку (%)*	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Других и неточно обозначенных локализаций органов пищеварения (%)*	4 (0,4)	0	2 (0,2)
Других и неуточненных мочевых органов (%)*	0	1 (0,1)	0
Щитовидной железы (%)*	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Всего от ЗНО (%)**	976 (4,1)	1038 (4,8)	1024 (5,1)
Всего от всех причин	23 759	21 546	20 026

Примечание. \* — процентное соотношение всех ЗНО, \*\* — процентное соотношение всех причин смертности. ЗНО — злокачественные новообразования.

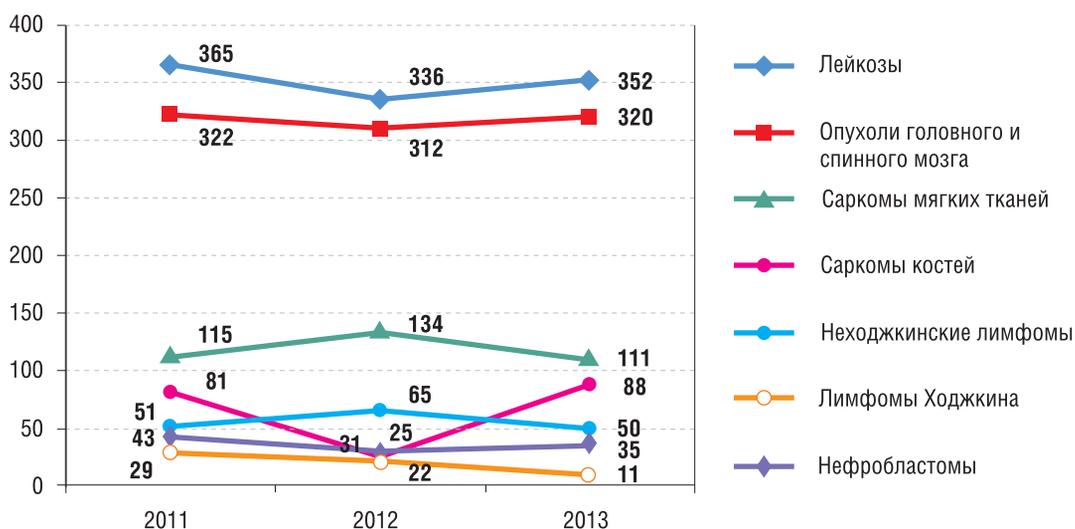


Рис. 1. Показатели смертности от злокачественных новообразований в 2011–2013 гг. (0–19 лет), чел. [14]

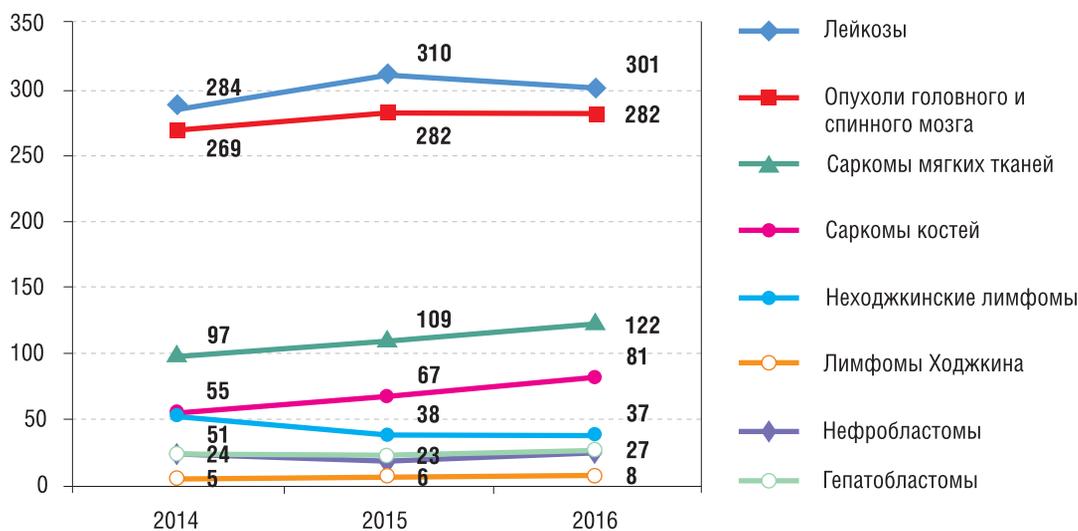


Рис. 2. Показатели смертности от злокачественных новообразований в 2014–2016 гг. (0–17 лет), чел. [14]

Таблица 7. Показатели смертности детей от ЗНО в 2011–2013 гг. (на 1 млн. населения)

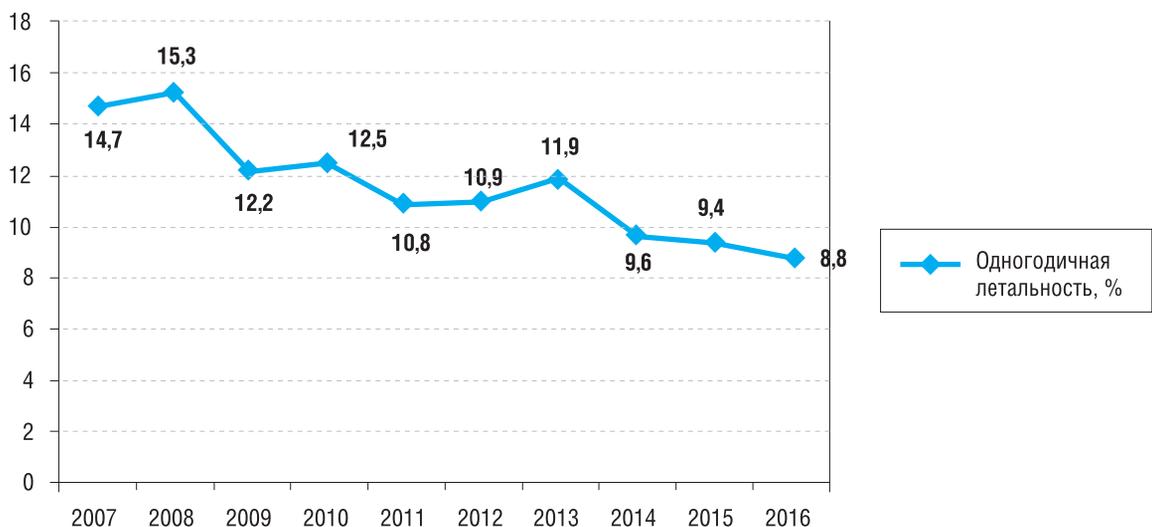
ЗНО	Возрастные группы, по годам				
	0–4	5–9	10–14	15–19	0–19
Лейкемия	1,5	1	1	1,3	1,2
Головного и спинного мозга	1,5	1,1	1	0,7	1
Саркомы мягких тканей	0,6	0,3	0,2	0,4	0,4
Саркомы костей	0,1	0,09	0,3	0,6	0,3
Рак <i>in situ</i> , доброкачественные неопределенного и неизвестного характера новообразования	9,5	0,2	0,1	0,2	0,3
Других и неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций	0,5	0,2	0,1	0,1	0,3
Неходжкинская лимфома	0,09	0,2	0,1	0,3	0,2
Почек	0,2	0,2	0,04	0,08	0,1
Других и неточно обозначенных органов дыхания и грудной клетки	0,1	0,04	0,07	0,2	0,1
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	0,2	9,95	0,06	0,08	0,1
Лимфома Ходжкина	0	0,01	0,1	0,2	0,09

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования.

**Таблица 8.** Показатели смертности от ЗНО в Российской Федерации (на 1 млн. населения 0–17 лет; рассчитано автором)

ЗНО	Годы		
	2014	2015	2016
Лейкемия	10	10,7	10,4
Головного и спинного мозга	9,5	9,7	9,7
Саркомы мягких тканей	3,4	3,8	4,2
Саркомы костей	2	2,3	2,8
Неходжкинская лимфома	1,9	1,3	1,3
Почек	0,8	0,7	0,9
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	0,9	0,8	0,9
Лимфома Ходжкина	0,2	0,2	0,3
Всего от ЗНО	35,6	36,7	35,3
Всего от всех причин	867,1	761,3	690

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования.

**Рис. 3.** Одногодичная летальность в 2007–2016 гг. [4–13]

Как и ранее, тройку «лидеров» среди причин смерти от ЗНО занимают лейкозы, опухоли головного и спинного мозга, саркомы мягких тканей. Одна из причин этого в том, что данные нозологии — наиболее распространенные в структуре ЗНО у детей.

Сокращение одногодичной летальности свидетельствует о внедрении более эффективных протоколов лечения, однако отмеченное за 6 лет снижение данного показателя достаточно умеренное.

Проанализируем число детей, умерших от ЗНО в 2016 г. По данным Федеральной службы государственной статистики, данное число составило 1024 (см. табл. 4). Вместе с тем, по данным оперативных отчетов органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, — 779 [1]. Соответственно, различаются и уровни смертности — 3,5 и 2,7 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет.

Стандартизованные показатели смертности детей от ЗНО в странах СНГ в 2015 г. составили от 2 (Республика Беларусь) до 4,5 и 2,3 (Казахстан и Армения соответственно) относительных единиц

для возрастной группы 0–14 лет. Наиболее низкий показатель смертности отмечен в Республике Таджикистан, что, вероятно, связано с дефектами статистики (табл. 9). По сравнению с 2010 г. отмечается некоторое снижение данного показателя [15].

Стандартизованные показатели смертности детей от ЗНО в США в 2010–2014 гг. составили 2,3 для возрастной группы 0–19 лет (табл. 10) [16].

Учет данного показателя в указанных выше странах для возрастной группы 0–17 лет не проводился, что не позволяет провести корректное сравнение.

Существенной проблемой является принятая в настоящее время система учета заболеваемости и смертности детей от ЗНО, основанная на анатомо-топографическом принципе. Учитывая особенности структуры заболеваемости в детской онкологии, необходимо ввести систему учета по нозологическим формам, поскольку данные о детях, умерших, например, от рака *in situ* или злокачественных новообразований предстательной железы, выглядят казуистическими и не соответствуют действительности. При этом такая распространенная в дет-

**Таблица 9.** Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований в странах СНГ в 2010 и 2015 гг. (на 100 тыс. детского населения 0–14 лет, мировой стандарт) [15]

Локализация	Таджикистан		Беларусь		Казахстан		Армения	
	2015	2010	2015	2010	2015	2010	2015	
Все ЗНО	1,7	2,6	2	4,4	4,5	5	4,3	
Опухоли губы, полости рта, глотки	0	0	0	0	0,04	0	0	
Опухоли органов пищеварения	0,07	0,14	0,2	0,39	0,49	0,35	0	
Опухоли печени	н/д	0,14	0,13	н/д	н/д	н/д	н/д	
Опухоли органов дыхания	0,06	0	0	0,07	0,06	0,35	0	
Опухоли костей и мягких тканей	0,03	0,5	0,33	0,28	0,6	0,78	0,26	
Опухоли почки	0,1	0,12	0	0,24	0,06	0,57	0,17	
Опухоли головного и спинного мозга	0,37	1	0,65	0,83	1	0	н/д	
Лимфомы	0,07	0,14	0,07	0,48	0,25	0	0,18	
Лейкозы	0,27	0	0,72	1,2	1,6	1	1,1	

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования, н/д — нет данных.

**Таблица 10.** Стандартизованные показатели смертности от злокачественных новообразований в США в 2010–2014 гг. (на 100 тыс. населения, американский стандарт) [16]

ЗНО	Возрастные группы, по годам		
	0–14	15–19	0–19
Все ЗНО	2,1	2,9	2,3
Острый лимфобластный лейкоз	0,2	0,3	0,3
Острый миелоидный лейкоз	0,2	0,3	0,2
Саркомы костей	0,1	0,5	0,2
Опухоли головного и спинного мозга	0,7	0,5	0,7
Лимфома Ходжкина	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Опухоли почек	0,1	< 0,1	0,1
Лейкемия	0,6	0,8	0,6
Неходжкинские лимфомы	0,1	0,1	0,1
Саркомы мягких тканей	0,1	0,3	0,2

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования.

ском возрасте опухоль, как нейробластома, среди причин смерти относится к группам опухолей надпочечника или, например, средостения.

Для устранения обозначенных дефектов статистических данных разработана электронная база учета детей с онкологическими заболеваниями, которая внедрена в клиническую практику онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница» и лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России, специализирующейся на лечении детей с опухолями головного и спинного мозга. В дальнейшем планируется внедрение данной базы в детских онкологических отделениях субъектов Российской Федерации и научно-исследовательских институтах федерального подчинения [1].

Анализ показателей смертности требует достоверных данных — как количественных, так и качественных параметров, описывающих течение заболеваний, в том числе приведших к летальному исходу.

Разработанная и внедряемая в клиническую практику электронная база данных пациентов позволит не только устранить существующие дефекты в статистике, но и предоставит научному сообществу новый горизонт возможностей по анализу «больших данных» (big data) и синтезу новых решений, направленных на разработку новых протоколов лечения и повышение качества медицинской помощи.

Одним из значимых моментов является доступность информации о смерти пациента. Наиболее простым способом является непосредственное и автоматическое получение такой информации из учетных систем органов ЗАГС. Однако на практике попытка получения информации из этого источника весьма затруднена по причинам юридического характера. Имеющийся опыт свидетельствует о том, что зачастую проще использовать косвенные источники информации. Например, в рамках автоматизации работы федерального регистра пациентов программы «7 высокозатратных нозологий» в г. Санкт-Петербурге в качестве такого источника выступает территориальный фонд ОМС, предоставляющий эти данные Комитету здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга по запросу несколько раз в год.

Для научного применения важна не только информация о смерти, но и другая: например, онкологический анамнез. В том числе важно проследить судьбу пациента после выхода из детского возраста. Наиболее логичным является создание единой системы регистров, в которой каждый пациент учитывается по нозологиям и возрастным группам с точки зрения аналитических групп. В настоящее время отечественная система здравоохранения уже на пути к такого рода учетному принципу, и в среднесрочной перспективе

мы вынуждены искать инструменты косвенного пополнения информации.

Учитывая изложенное, для учета смертности детей с онкологическими заболеваниями необходимо создание в структуре медицинских организаций «катамнестических групп», занимающихся сбором катамнеза с целью своевременной фиксации событий, произошедших после достижения ремиссии или выбывания из наблюдения, к которым относятся не только летальные исходы, но и развитие рецидивов, прогрессирование заболевания и т.д.

Возможно, дальнейшие пути снижения смертности детей от ЗНО связаны с персонализацией медицины. По мнению С.В. Сучкова с соавт., «в существующей модели практического здравоохранения отсутствует ключевое звено — мониторинг индивидуального здоровья, в основе которого лежат активно разрабатываемые в развитых странах принципы персонализированной медицины» [17]. Такая модель позволит выявлять заболевания на доклинических стадиях, что приведет к снижению уровня смертности. Существующая в настоящее время «ремонтная» медицина является достаточно консервативной и, несмотря на существенные расходы, связанные с разработкой новых технологий лечения, не приводит к дальнейшему снижению смертности [18].

Важное место в снижении детской смертности должны занимать телемедицинские консультации, которые позволяют в режиме реального времени проводить очные консультации пациентов с привлечением специалистов из научно-исследовательских институтов федерального подчинения. По результатам данных консультаций может быть оперативно принято решение о необходимости госпитализации пациента в отделение медицинской организации третьего уровня или обсуждена

возможность проведения начальных этапов лечения в медицинской организации второго уровня с учетом рекомендаций [19, 20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмеченная динамика снижения одногодичной летальности, безусловно, является положительной и свидетельствует о совершенствовании методов диагностики и лечения. Вместе с тем на протяжении последних шести лет нозологии, вносящие наибольший вклад в детскую смертность от ЗНО, остаются неизменными, что свидетельствует о необходимости совершенствования подходов к лечению и повышения доли выявленных на ранних стадиях заболеваний пациентов.

Внедрение в клиническую практику электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, позволяющей не только вести точный учет числа пациентов, но и оценивать качество оказанной медицинской помощи, знаменует новую эру информатизации здравоохранения.

Реализация обозначенных задач будет способствовать снижению смертности детей от ЗНО и повышению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность директору проекта «Галенос» ООО «ТехЛАБ» Михаилу Кауфману.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №3 — С. 159–176. [Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Oncopediatrics*. 2017;4(3):159–176. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i3.1747.
2. Рыков М.Ю. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — №3s1 — С. 61–65. [Rykov MYu. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in the Russian Federation. *Malignant tumors*. 2017;(3s1):61–65 (In Russ).] doi: 10.18027/2224-5057-2017-3s1-61-65.
3. *Эпидемиологический словарь* / Под ред. Д.М. Ласта. 4-е изд. — М.: ОИЗ; 2009. 316 с. [*Epidemiological dictionary*. 4th ed. Ed by Last J.M. Moscow: OIZ; 2009. 316 p. (In Russ).]
4. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г.* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФБГУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. — 250 с. [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g.* Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial «NMIRTs»; 2018. 250 p. (In Russ).]
5. *Злокачественные новообразования в России в 2015 г.* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФБГУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 g.* Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial «NMIRTs»; 2017. 250 p. (In Russ).]
6. *Злокачественные новообразования в России в 2014 г.* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФБГУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow:

- MNIOI im. P.A. Gertsena — filial «NMIRTs»; 2016. 250 p. (In Russ.)]
7. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015. — 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2015. 250 p. (In Russ.)]
  8. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014. — 232 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2014. 232 p. (In Russ.)]
  9. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России; 2013. — 240 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2013. 240 p. (In Russ.)]
  10. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России; 2012. — 260 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 g.* Ed by Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2012. 260 p. (In Russ.)]
  11. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России; 2011. — 260 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2009 g.* Ed by Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2011. 260 p. (In Russ.)]
  12. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2010. — 256 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2008 g.* Ed by Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii; 2010. 256 p. (In Russ.)]
  13. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2009. — 244 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 g.* Ed by Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii; 2009. 244 p. (In Russ.)]
  14. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели / Под ред. Рыкова М.Ю., Полякова В.Г. — М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2017. — 210 с. [*Epidemiology of malignant neoplasms in children: basic indicators.* Ed by Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2017. 210 p. (In Russ.)]
  15. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. // *Евразийский онкологический журнал.* — 2017. — №2 — С. 349–357. [Aksel EM. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. *Eurasian journal of oncology.* 2017;(2):349–357. (In Russ.)]
  16. cancer.org [Internet]. Cancer statistics center [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>
  17. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 2. На пути к государственному и частному партнерству // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т.62. — №4 — С. 12–18. [Suchkov SV, Abe H, Antonova EN, et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 2. Towards public and private partnerships. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2017;62(4):12–18. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18.
  18. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т.62. — №3 — С. 7–14. [Suchkov SV, Abe H, Antonova EN, et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2017;62(3):7–14. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14.
  19. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионах № 1 и № 2 Южного федерального округа // *Онкопедиатрия.* — 2017. — Т.4. — №1 — С. 8–16. [Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Management of medical care for children with cancer in the regions № 1 and № 2, the South Federal district. *Oncopediatrics.* 2017;4(1):8–16. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v4i1.1679.
  20. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // *Онкопедиатрия.* — 2017. — Т.4. — №2 — С. 91–104. [Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. *Oncopediatrics.* 2017;4(2):91–104. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v4i2.1703.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рыков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru, **SPIN-код:** 7652-0122, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

DOI: 10.15690/onco.v4i4.1811

**В.В. Омеляновский<sup>1</sup>, М.В. Авксентьева<sup>1</sup>, И.А. Железнякова<sup>1</sup>,  
О.А. Сухоруких<sup>1</sup>, Г.Р. Хачатрян<sup>1</sup>, Ж.А. Галеева<sup>1</sup>, В.В. Власов<sup>1</sup>, Д.В. Лукьянцева<sup>1</sup>,  
В.К. Федяева<sup>1</sup>, М.Ю. Рыков<sup>2, 3</sup>**

<sup>1</sup> Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи

Клинические рекомендации — это систематически разрабатываемые документы, целью которых является поддержка принятия решений практикующим врачом и пациентом для обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации. Главным принципом их разработки является положение о том, что принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств, оценке их эффективности и безопасности. Цель данной статьи — формирование единой методологии оценки уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций при разработке и актуализации клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, качество медицинской помощи, уровни достоверности доказательств, уровни убедительности рекомендаций, клинические исследования.

(Для цитирования: Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., Хачатрян Г.Р., Галеева Ж.А., Власов В.В., Лукьянцева Д.В., Федяева В.К., Рыков М.Ю. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4):246–259. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1811)

246

**Vitalij V. Omeljanovskij<sup>1</sup>, Marija V. Avksent'eva<sup>1</sup>, Inna A. Zhelezniakova<sup>1</sup>,  
Olga A. Sukhorukih<sup>1</sup>, Georgij R. Hachatrian<sup>1</sup>, Zhanna A. Galeeva<sup>1</sup>, Vasilij V. Vlasov<sup>1</sup>,  
Dar'ja V. Lukjanceva<sup>1</sup>, Vlada K. Fediaeva<sup>1</sup>, Maxim Yu. Rykov<sup>2, 3</sup>**

<sup>1</sup> Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Clinical Guidelines as a Tool for Improving the Quality of Medical Care Delivery

Clinical guidelines are systematically developed statements aimed to assist practitioners and patient decisions about appropriate medical care for specific clinical circumstances. The key principle for the guideline development is the provision for decision-making on the implementation of certain medical technologies should be based on a comprehensive analysis of all available scientific evidence, assessment of their effectiveness and safety. The objective of the article is to define unified methodology for evaluation of the evidence reliability and the credibility for recommendations when developing or updating clinical guidelines.

**Key words:** clinical guidelines, the quality of medical care, levels of reliability of evidence, levels of convincing recommendations, clinical studies.

(For citation: Omeljanovskij Vitalij V., Avksent'eva Marija V., Zhelezniakova Inna A., Sukhorukih Olga A., Hachatrian Georgij R., Galeeva Zhanna A., Vlasov Vasilij V., Lukjanceva Dar'ja V., Fediaeva Vlada K., Rykov Maxim Yu. *Clinical Guidelines as a Tool for Improving the Quality of Medical Care Delivery*. *Onkopediatria*. 2017;4(4):246–259. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1811)

**ВВЕДЕНИЕ**

Основу доказательной медицины составляет процесс принятия решений о применении тех или иных медицинских технологий с учетом имеющихся научных доказательств, а также оценка их эффективности и безопасности [1–3].

Данный принцип полностью применим к клиническим рекомендациям (КР), представляющим собой систематически разрабатываемые документы, целью которых является поддержка принятия решений практикующим врачом и пациентом для обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации [4]. В соответствии с частью 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» КР разрабатываются и утверждаются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями [5].

КР разрабатываются на основе принципов доказательной медицины по отдельным нозологиям и содержат информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [1, 6].

Для обозначения степени достоверности научных доказательств создана система оценок и уровней, получивших названия «уровни достоверности доказательств» (УДД) и «уровни убедительности рекомендаций» (УУР) [7]. Создание единой системы оценки УДД и УУР в российских КР — необходимый этап разработки требований к КР с целью обеспечения их унификации, а также единообразной трактовки рекомендаций конечными пользователями — практикующими врачами.

Для создания единой методологии определения УДД и УУР в российских КР приняты за основу системы Oxford Center for Evidence-based Medicine (OCEBM) и Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) соответственно [7, 8].

Система OCEBM подразумевает оценку УДД для вмешательств, имеющих различные цели (лечение, диагностика и пр.), по разным шкалам, что представляется оправданным, т.к. для разных типов вмешательств «золотым стандартом» являются исследования различного дизайна: для лечения — рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), для диагностики — одномоментные исследования с параллельно применяемым референсным методом, независимым от исследуемого метода [7].

Система GRADE подразумевает единую шкалу для определения УУР для вмешательств, имеющих различные цели, поэтому также предлагается использовать единую шкалу оценки УУР для всех видов медицинских вмешательств.

Цель статьи — формирование единой методологии оценки УДД и УУР при разработке и актуализации клинических рекомендаций.

**ЭТАПЫ ОЦЕНКИ УРОВНЕЙ ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И УБЕДИТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Тезисы-рекомендации в КР должны сопровождаться ссылкой на источник литературы с указанием УДД и УУР данного тезиса-рекомендации в соответствии с едиными шкалами.

Для реализации обозначенных задач по каждому тезису-рекомендации должен быть выполнен отдельный систематический обзор доказательств эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, включающий следующие этапы:

- 1) определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях (КИ) эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации;
- 2) систематический поиск и отбор публикаций о КИ в соответствии с определенными ранее критериями;
- 3) определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ [8].

Следует отметить, что для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса), введено использование понятия «сложившаяся клиническая практика» (англ. Good Practice Point, GPP) в случае если для данного тезиса-рекомендации отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора КИ [8].

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПОИСКА И ОТБОРА ПУБЛИКАЦИЙ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Критерии поиска и отбора публикаций о КИ определяются в соответствии с клиническими вопросами, на которые отвечает тезис-рекомендация: «Что делать?», «Кому делать?», «С какой целью?». При формировании критериев поиска и отбора публикаций о КИ необходимо учитывать:

- сведения о популяции пациентов (кому делать?);
- сведения о медицинском вмешательстве, сформулированном в тезисе-рекомендации (что делать?);
- сведения об исходах применения медицинского вмешательства (с какой целью?);
- сведения об альтернативном медицинском вмешательстве (медицинской технологии сравнения) (при необходимости) [8, 9].

Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений о популяции пациентов являются:

- название заболевания/синдрома/симптома;
- пол;
- возраст;
- стадия или тип течения заболевания;
- наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний;

- другие важные характеристики пациентов, относительно которых сформулирована тезис-рекомендация [8, 9].

Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений о медицинском вмешательстве являются:

- наименование медицинского вмешательства;
- другие важные характеристики медицинского вмешательства (например, использование лекарственного препарата только в комбинации с другими лекарственными препаратами; сведения о лекарственной форме, способе введения, дозировке (или диапазоне дозирования), применении определенного типа медицинских изделий при выполнении хирургического вмешательства и т.д.) [8, 9].

Критериями поиска и отбора публикаций о КИ в части сведений об исходах, возникающих в результате применения медицинского вмешательства, являются:

- критерии эффективности или безопасности изучаемых исходов;
- дополнительная информация, характеризующая исход: например, каким образом оценивается (определяется) исход [8, 9].

### **Систематический поиск и отбор публикаций о клинических исследованиях**

Выполняются в несколько последовательных этапов:

- 1) систематический поиск публикаций выполняется двумя или более членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР независимо друг от друга;
- 2) отбор публикаций по результатам систематического поиска выполняется двумя или более членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР независимо друг от друга;
- 3) в случае возникновения разногласий относительно отбора КИ — достижение консенсуса между членами Рабочей группы по разработке/актуализации КР, осуществлявшими систематический поиск и отбор публикаций [10].

При выполнении систематического поиска публикаций о КИ должны соблюдаться следующие правила:

- поисковые запросы формируются на основании критериев поиска и отбора КИ;
- систематический поиск выполняется в двух или более электронных библиографических базах данных (например, Scopus, PubMed, EMBASE, Кокрановской библиотеке; eLibrary.ru.).

При выполнении систематического отбора публикаций о КИ должны соблюдаться следующие правила:

- критериями отбора публикаций являются определенные ранее критерии поиска и отбора КИ;
- язык публикации не является критерием исключения публикации при выполнении систематического поиска и отбора [9, 10].

Результаты систематического поиска и отбора публикаций должны содержать поисковые запросы для каждой базы данных (с указанием базы данных); общее количество ссылок на публикации, найденных в результате поиска в каждой базе данных; количество ссылок на публикации, рассмотренных для отбора; перечень КИ, отобранных для последующей оценки УДД и УУР, а также перечень исключенных публикаций с указанием причин исключения данных публикаций из систематического обзора [8, 10].

### **ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И УБЕДИТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

При разработке КР оценка УДД и УУР проводится на основании единых шкал (для диагностических вмешательств и лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств соответственно).

Оценка УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ проводится последовательно в 2 этапа:

- 1) определение УДД на основании найденных по итогам систематического поиска КИ наиболее высокого дизайна (дизайна КИ, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства) в соответствии с едиными для РФ шкалами;
- 2) определение УУР на основании КИ наиболее высокого дизайна, использованных при оценке УДД, и в соответствии с едиными для РФ шкалами.

Тезисы-рекомендации могут носить как положительный (рекомендовать вмешательство), так и отрицательный (не рекомендовать вмешательство) характер. Формулирование тезисов-рекомендаций, носящих отрицательный характер, и их интерпретация осуществляются в соответствии с теми же принципами, что и для положительных рекомендаций [8].

### **Определение уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств**

Проводится последовательно в 3 этапа:

- 1) определение дизайна всех КИ, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ;
- 2) выбор КИ, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства (далее — КИ наиболее высокого дизайна), или совокупности исследований такого дизайна, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ в соответствии с иерархией дизайнов КИ;
- 3) определение УДД на основании КИ наиболее высокого дизайна или совокупности КИ такого дизайна в соответствии со шкалой оценки УДД для диагностических вмешательств (табл. 1) [9].

Процесс определения УДД для диагностических вмешательств в графическом виде представлен на рис. 1.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств (УДД) от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

*Примечание.* Общепринятым стандартом клинических исследований диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включенному пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление) [9].



**Рис. 1.** Алгоритм определения уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств

*Примечание.* УДД — уровень достоверности доказательств, т.-р. — тезис-рекомендация, КИ — клиническое исследование.

В случае если КИ наиболее высокого дизайна является систематический обзор (или несколько систематических обзоров), и при этом найдены КИ, не вошедшие в данный систематический обзор по причине более поздней даты публикации, то необходимо оценить, отличаются ли выводы найденного систематического обзора и КИ, не вошедших в него, по исходам, включенным в критерии систематического поиска и отбора публикаций [9, 10].

В случае если выводы отобранного систематического обзора (или нескольких систематических обзоров) и не включенных в него КИ, оценивающих клиническую эффективность и/или безопасность изучаемого диагностического вмешательства, не отличаются, то для определения УДД и последующего определения УУР используется отобранный систематический обзор [9, 10].

В случае если выводы отобранного систематического обзора (или нескольких систематических обзоров) и не включенных в него КИ, оценивающих клиническую эффективность и/или безопасность изучаемого диагностического вмешательства, отличаются, то для определения УДД и последующего определения УУР используется совокупность отдельных КИ — как включенных в систематический обзор, так и дополнительно найденных [10].

Определение УУР для диагностических вмешательств включает следующие этапы:

- 1) оценку методологического качества КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для КИ или совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций, согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1);

**Таблица 2.** Шкала определения уровней убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание. УУР — уровень убедительности рекомендаций.

- 2) в случае если УДД оценивался на основании более одного КИ, проводится оценка согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций, согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1);
- 3) определение УУР на основании методологического качества и согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (табл. 2) [10].

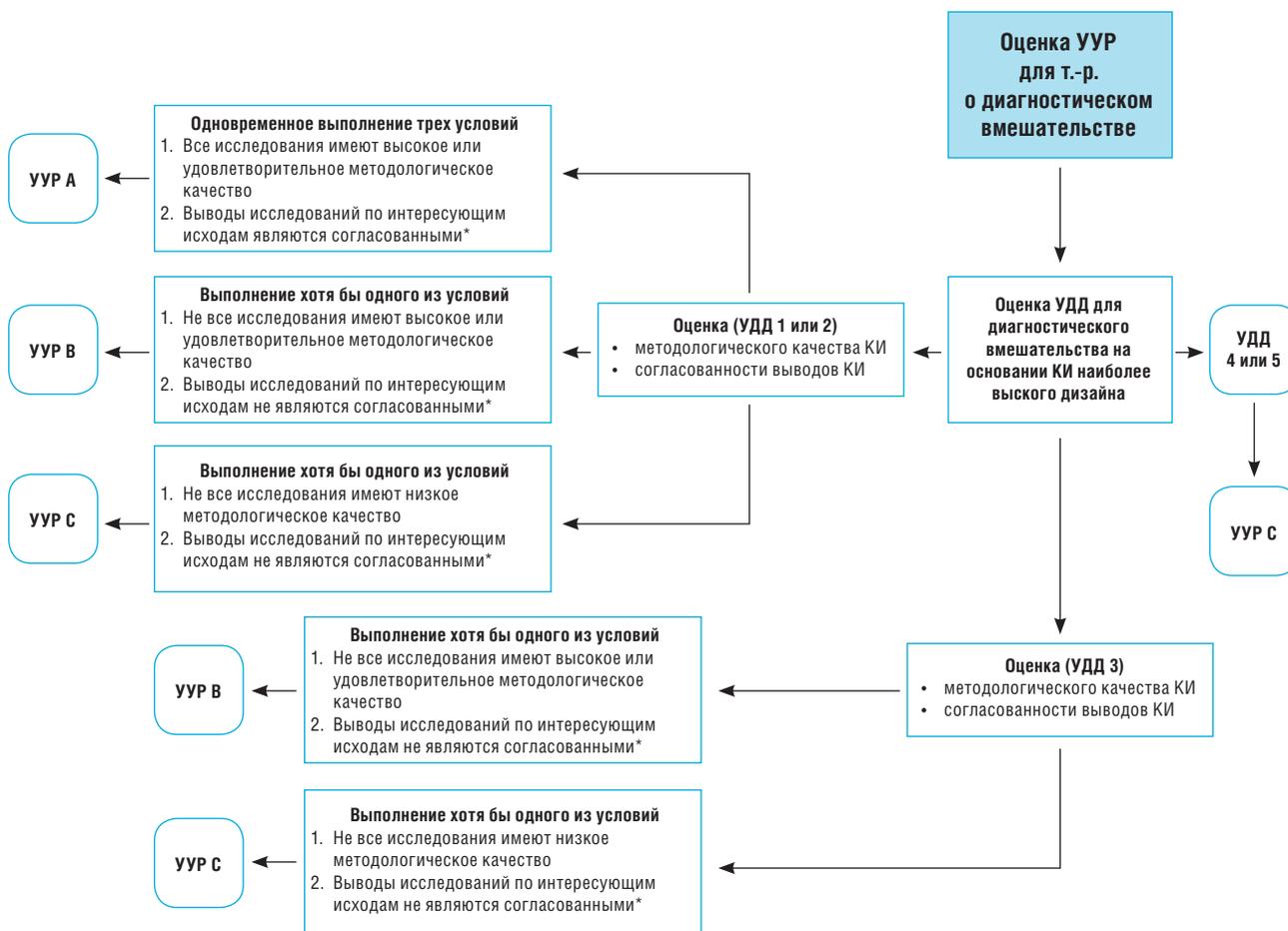
При оценке УУР для тезиса-рекомендации рекомендуется учитывать размер эффекта диагностического вмешательства, а также оценку

соотношения пользы и вреда рассматриваемого диагностического вмешательства с указанием на методику, согласно которой оценивалось это соотношение; указывать, как оценка данных параметров повлияла на оценку УУР [10].

Алгоритм определения УУР для диагностических вмешательств представлен на рис. 2.

При определении УУР для диагностических вмешательств методологическое качество КИ оценивается по опубликованной русскоязычной версии соответствующего вопросника, в основе которого лежит методика QUADAS [9, 10].

Методологическое качество исследований диагностических вмешательств можно оценить только для доказательств с УДД 1–3.



**Рис. 2.** Процесс определения уровня убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

Примечание. \* — в случае если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается. УДД/УУР — уровень достоверности доказательств / убедительности рекомендаций, т.-р. — тезис-рекомендация, КИ — клиническое исследование.

Доказательства с УДД 3, согласно вопроснику по оценке методологического качества одномоментных исследований, не получают высокого методологического качества, поэтому тезисам-рекомендациям с УДД 3 может быть присвоен только УУР В или С [10]. Доказательства с УДД 4, согласно вопроснику методологического качества одномоментных исследований, не получают высокого или удовлетворительного методологического качества, поэтому УДД 4 может быть присвоен только УУР С [10]. Доказательства с УДД 5 являются доказательствами самого низкого качества, поэтому они не могут иметь никакой другой УУР, кроме С. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств представлены в табл. 3.

В случае если выбрано более одного КИ наиболее высокого дизайна, при определении УУР оценивается согласованность результатов отдельных исследований, отобранных для оценки УДД и последующей оценки УУР. Результаты КИ считаются согласованными, если во всех КИ выявлено одинаковое направление эффекта и, как следствие, сделаны одинаково направленные выводы, то есть преимущество вмешательства А перед вмешательством В выявлено во всех КИ наиболее высокого дизайна. Если оценивается одно КИ, то критерий согласованности не учитывается.

УУР определяется на основании методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (см. табл. 3).

**Таблица 3.** Возможные комбинации уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1. Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все исследования имеют низкое методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2. Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все исследования имеют низкое методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3. Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все исследования имеют низкое методологическое качество; 2) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4. Несравнимые исследования, описание клинического случая		С
5. Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов		С

*Примечание.* \* — в случае если оценивается одно клиническое исследование, то данное условие не учитывается. УДД/УУР — уровень достоверности доказательств/убедительности рекомендаций.

**Таблица 4.** Шкала определения уровней достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств (УДД) от 1 до 5
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание. РКИ — рандомизированные контролируемые испытания.

**Определение уровня достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

Проводится последовательно в 3 этапа:

- 1) определение дизайна всех КИ, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ;
- 2) выбор дизайна КИ, обеспечивающего наиболее достоверные доказательства (далее — наиболее высокого дизайна), или совокупности исследований такого дизайна, отобранных в результате систематического поиска и отбора публикаций о КИ в соответствии с иерархией дизайнов КИ;
- 3) определение УДД на основании КИ наиболее высокого дизайна или совокупности КИ такого

дизайна в соответствии со шкалой оценки УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (табл. 4) [10].

Алгоритм определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств представлен на рис. 3.

В случае если КИ наиболее высокого дизайна является систематический обзор (или несколько систематических обзоров) с применением метаанализа, и при этом найдены КИ, не вошедшие в данный систематический обзор по причине более поздней даты публикации, необходимо оценить, отличаются ли выводы найденного систематического обзора и КИ, не вошедших в него, по исходам, удовлетворяющим критериям систематического поиска и отбора публикаций [10]. В случае если выводы отобранного систематического обзора исследований



**Рис. 3.** Процесс определения уровня достоверности доказательств для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

Примечание. УДД — уровень достоверности доказательств, т.-р. — тезис-рекомендация, КИ — клиническое исследование.

**Таблица 5.** Шкала определения уровней убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических, вмешательств

УУР	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание. УУР — уровень убедительности рекомендаций.

любого дизайна с применением метаанализа (или нескольких таких систематических обзоров) и не включенных в него КИ не отличаются:

- для определения УДД и последующего определения УУР используется отобранный систематический обзор исследований с применением метаанализа;
- необходимо выполнить повторное обобщение результатов исследований с учетом найденных КИ (т.е. выполнить повторный метаанализ, в который будут включены КИ, не вошедшие в систематический обзор исследований любого дизайна с применением метаанализа, опубликованного ранее) [10].

В случае если исследованием наиболее высокого дизайна является систематический обзор без применения метаанализа, то для определения УДД используются отдельные исследования, включенные в данный систематический обзор, согласно их дизайну [10].

#### **Определение уровня убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств при формировании каждого тезиса-рекомендации**

Проводится с учетом важности исходов и включает следующие этапы:

- 1) оценку методологического качества КИ, на основании которых оценивался УДД (т.е. для КИ или совокупности КИ наиболее высокого дизайна, отобранных по итогам систематического поиска и отбора публикаций);
- 2) в случае если УДД оценивался на основании более одного КИ, проводится оценка согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД;
- 3) оценка важности исходов применения лечебного, реабилитационного, профилактического вмешательства;
- 4) определение УУР на основании методологического качества, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД, и важности исходов (табл. 5) [11].

При оценке УУР для тезиса-рекомендации рекомендуется учитывать степень эффекта меди-

цинского вмешательства, а также оценку соотношения пользы и вреда рассматриваемого медицинского вмешательства с указанием на методику, согласно которой оценивалось это соотношение, а также указывать, как оценка данных параметров повлияла на оценку УУР [11].

Процесс определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств в графическом виде представлен на рис. 4.

Методологическое качество КИ необходимо оценивать в зависимости от их дизайна. Рекомендуемыми русскоязычными вопросниками для оценки методологического качества КИ являются:

- для систематических обзоров с применением метаанализа — методика [12], являющаяся русскоязычной версией опросника AMSTAR [11];
- для РКИ — методика [13], в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [14];
- для когортных исследований и исследований «случай-контроль» — методики [15], являющиеся русскоязычной версией шкалы Ньюкасл–Оттава [16].

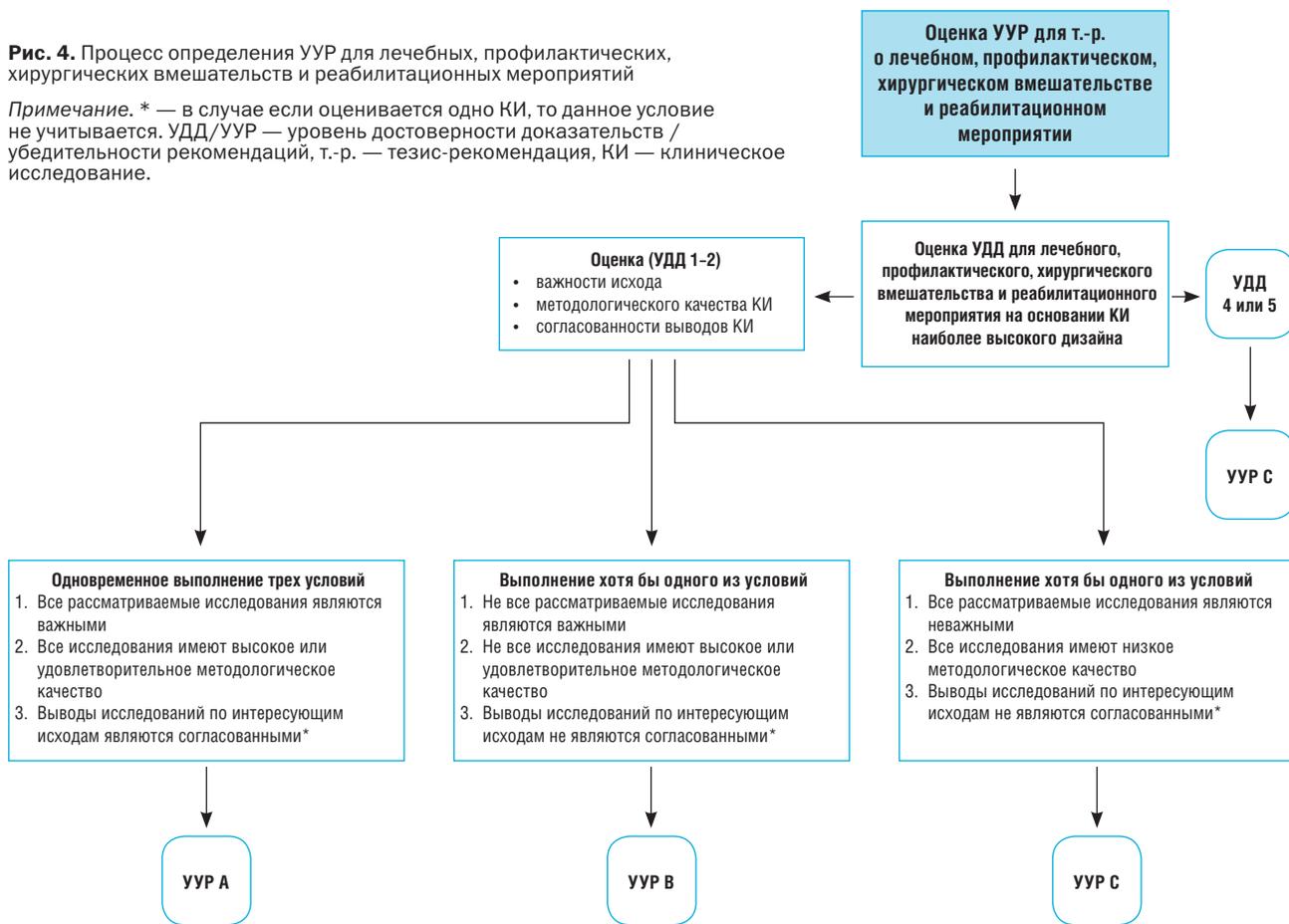
Оценка методологического качества является возможной только для УДД 1–3 (табл. 6). Доказательства с УДД 4 и 5 являются доказательствами самого низкого качества, поэтому они не могут иметь никакой другой УУР, кроме С (см. табл. 6).

При определении УУР оценивается согласованность результатов отдельных исследований, отобранных для оценки УДД и последующей — УУР. Результаты КИ считаются согласованными, если во всех КИ выявлено одинаковое направление эффекта, и, как следствие, сделаны однонаправленные выводы о преимуществе вмешательства А перед вмешательством В, в случае если КИ наиболее высокого дизайна более одного. Если оценивается одно КИ, то критерий согласованности не учитывается [14, 15].

Исходы, наблюдаемые у пациентов в результате применения медицинского вмешательства, должны быть определены как важные и неважные. К важным исходам относятся все клинические («конечные») исходы и суррогатные исходы, оцененные по валидизированным шкалам, и/или суррогатные

**Рис. 4.** Процесс определения УУР для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

*Примечание.* \* — в случае если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается. УДД/УУР — уровень достоверности доказательств / убедительности рекомендаций, т.р. — тезис-рекомендация, КИ — клиническое исследование.



**Таблица 6.** Комбинации уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (с учетом важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1. Систематические обзоры РКИ с применением метаанализа	Одновременное выполнение трех условий: 1) все рассматриваемые исходы являются важными; 2) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все рассматриваемые исходы являются важными; 2) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все рассматриваемые исходы не являются важными; 2) все исследования имеют низкое методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2. Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа	Одновременное выполнение трех условий: 1) все рассматриваемые исходы являются важными; 2) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все рассматриваемые исходы являются важными; 2) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все рассматриваемые исходы не являются важными; 2) все исследования имеют низкое методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С

**Таблица 6.** Комбинации уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (с учетом важности исходов) (Окончание)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
3. Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные	Одновременное выполнение трех условий: 1) все рассматриваемые исходы являются важными; 2) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) не все рассматриваемые исходы являются важными; 2) не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1) все рассматриваемые исходы не являются важными; 2) все исследования имеют низкое методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	C
4. Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		C
5. Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		C

Примечание. \* — в случае если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается. УДД/УУР — уровень достоверности доказательств/убедительности рекомендаций, КИ/РКИ — клиническое исследование / рандомизированное контролируемое испытание.

исходы, для которых доказана связь (ассоциированность<sup>1</sup>) с клиническими («конечными») исходами по результатам КИ [14, 15]. Перечень важных и неважных исходов представлен в табл. 7.

<sup>1</sup> Связь (ассоциированность) суррогатного исхода с клиническим («конечным») исходом должна быть доказана на основе результатов КИ с помощью использования взвешенной линейной регрессионной модели (англ. Weighted linear regression model) и коэффициента детерминации  $R^2$ , который может принимать значения от 0 до 1, где 0 — отсутствие зависимости/корреляции суррогатного исхода от клинического («конечного») исхода; 1 — полная зависимость/корреляция суррогатного исхода от клинического («конечного») исхода. Рекомендуется интерпретировать значение коэффициента детерминации  $R^2$  от  $\geq 0,50$  до  $< 0,80$  как приемлемую корреляцию, значение  $\geq 0,80$  — как значительную корреляцию суррогатного исхода с клиническим «конечным» исходом.

УУР определяется на основании методологического качества КИ, согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД, и важности исходов, наблюдаемых у пациентов в результате применения лечебного, реабилитационного, профилактического вмешательства [15]. Возможные комбинации УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (с учетом важности исходов) представлены в табл. 6.

Уровень GPP может быть присвоен только:

- тезисам-рекомендациям, относящимся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующим организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса), в случае если

**Таблица 7.** Важные и неважные исходы для определения уровней убедительности рекомендаций

Вид исхода	Перечень исходов	Комментарий
Важный	Смерть, рецидив, ремиссия, качество жизни (QALY и валидизированные опросники, например EQ-5D), инвалидизация, продолжительность госпитализации, частота нежелательных явлений, частота применения терапии спасения, частота достижения контроля болевого синдрома, частота оперативных вмешательств, частота возникновения осложнений и пр.	Клинические («конечные») исходы
	Показатели валидизированных* клинических шкал, которые возможно перевести в бинарные исходы	Например, рецидив по критериям RECIST в онкологии, шкалы в ревматологии (например, ACR, ASAS и др.), оценка комы по GLASGO, шкала депрессии Бека и Гамильтона и др.
	Показатели невалидизированных клинических шкал, лабораторные показатели, субъективные оценки пациентов (в т.ч. по визуальным и аналоговым шкалам); продолжительность симптомов при условии наличия клинических исследований, подтверждающих ассоциированность рассматриваемого исхода с клиническими («конечными») исходами	Примеры: артериальное давление при сердечно-сосудистых заболеваниях, уровень гликированного гемоглобина при сахарном диабете 2-го типа, полный морфологический ответ при раке молочной железы и др.

**Таблица 7.** Важные и неважные исходы для определения уровней убедительности рекомендаций (Окончание)

Вид исхода	Перечень исходов	Комментарий
Неважный	Показатели невалидизированных клинических шкал, лабораторные показатели, субъективные оценки пациентов (в т.ч. по визуальным и аналоговым шкалам); продолжительность симптомов — суррогатные исходы при отсутствии клинических исследований, подтверждающих ассоциированность с клиническими («конечными») исходами	Любые суррогатные исходы, связь (ассоциированность) которых с клиническими («конечными») исходами не доказана или не изучалась

*Примечание.* \* — валидизированные шкалы — шкалы, имеющие многолетний опыт применения, используются в качестве «золотого стандарта» диагностики и оценки исходов заболевания.

следование тезису-рекомендации с уровнем GPP не приводит к существенному увеличению затрат за законченный случай оказания медицинской помощи пациенту;

- тезисам-рекомендациям для медицинских вмешательств, для оценки эффективности и/или безопасности которых в силу этических причин (например, экстренная терапия и др.) невозможно выполнение КИ более высокого дизайна, чем несравнимые исследования, описания клинических случаев или серии случаев.

GPP может быть присвоен тезисам-рекомендациям только в следующих случаях:

- если для медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации, отсутствуют доказательства эффективности и/или безопас-

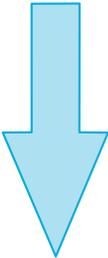
ности (по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ не найдено ни одного КИ эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описываемого в тезисе-рекомендации);

- если по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ найдены публикации только о несравнимых исследованиях, описания клинических случаев или серии случаев, и выполнение КИ более высокого дизайна невозможно в силу этических причин [16].

Уровень GPP не может быть включен ни в один из УДД, а также не требует определения УУР (по причине отсутствия доказательной базы) [16].

Иерархия качества доказательств для диагностических вмешательств представлена в табл. 8.

**Таблица 8.** Иерархия качества доказательств для диагностических вмешательств

Шкала УДД + УУР	Качество доказательств
1A	
1B	
1C	
2A	
2B	
2C	
3B	
3C	
4C	
5C	

*Примечание.* УДД/УУР — уровень достоверности доказательств / убедительности рекомендаций.

**Таблица 9.** Интерпретация качества доказательств для диагностических вмешательств

Качество доказательства	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательства	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательства	Интерпретация пациентом
GPP	Врачи будут придерживаться рекомендации	GPP	Практически все организаторы здравоохранения будут придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль), но с учетом клинико-экономической эффективности вмешательства	GPP	Практически все пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации
1A		1A		1A	
1B	Придерживаться рекомендации будет большинство врачей, в случае отсутствия и невозможности выполнения (наличия противопоказаний, непереносимости, отсутствие доступности) вмешательства с более высоким качеством доказательств	1B		1B	
1C		1C		1C	
2A		2A		2A	
2B		2B		2B	

**Таблица 9.** Интерпретация качества доказательств для диагностических вмешательств (Окончание)

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
2C	Врачам следует тщательно изучить клиническую ситуацию, прежде чем рекомендовать применение вмешательства	2C	Большинство организаторов здравоохранения не будет придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль)	2C	Большинство пациентов, обладающих полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации, но все же значительная часть пациентов сделает альтернативный выбор
3B		3B		3B	
3C		3C		3C	
4C		4C		4C	
5C		5C		5C	

Качество доказательств для диагностических вмешательств изменяется в прямой зависимости от дизайна КИ, согласно иерархии дизайнов КИ, представленной в табл. 1, и его методологического качества: систематический обзор исследований одномоментного дизайна низкого методологического качества (1C) будет предоставлять доказательства более высокого качества, нежели отдельные исследования одномоментного дизайна высокого методологического качества (2A) и т.д.

Интерпретация итогового сочетания УДД и УУР проводится в зависимости от качества доказа-

тельств для диагностических вмешательств медицинскими работниками, организаторами здравоохранения и пациентами в соответствии с табл. 9.

Иерархия качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств представлена в табл. 10.

Интерпретация итогового сочетания УДД и УУР проводится в зависимости от качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств медицинскими работниками, организаторами здравоохранения и пациентами в соответствии с табл. 11.

**Таблица 10.** Иерархия качества доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

Шкала УДД + УУР	Качество доказательств
1A	
1B, 2A	
2B, 3A	
1C, 3B	
2C, 3C	
4C	
5C	Доказательства самого низкого качества

Примечание. УДД/УУР — уровень достоверности доказательств / убедительности рекомендаций.

**Таблица 11.** Интерпретация качества доказательств для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
GPP	Врачи будут придерживаться рекомендации	GPP	Практически все организаторы здравоохранения будут придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль), но с учетом клинико-экономической эффективности вмешательства	GPP	Практически все пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации
1A		1A		1A	

**Таблица 11.** Интерпретация качества доказательств для лечебных, профилактических, хирургических вмешательств и реабилитационных мероприятий (Окончание)

Качество доказательств	Интерпретация медицинским работником	Качество доказательств	Интерпретация организатором здравоохранения	Качество доказательств	Интерпретация пациентом
1B, 2A	Придерживаться рекомендации будет большинство врачей, в случае отсутствия и невозможности выполнения (наличия противопоказаний, непереносимости, отсутствия доступности) вмешательств с более высоким качеством доказательств	1B, 2A	Практически все организаторы здравоохранения будут придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль), но с учетом клинико-экономической эффективности вмешательства	1B, 2A	Практически все пациенты, обладающие полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации
2B, 3A		2B, 3A		2B, 3A	
1C, 3B		1C, 3B		1C, 3B	
2C, 3C	Врачам следует тщательно изучить клиническую ситуацию, прежде чем рекомендовать им применение вмешательства	2C, 3C	Большинство организаторов здравоохранения не будет придерживаться рекомендации при принятии управленческих решений (внедрение, использование, контроль)	2C, 3C	Большинство пациентов, обладающих полной информацией о вмешательстве, будут придерживаться рекомендации, но все же значительная часть пациентов сделает альтернативный выбор
4C		4C		4C	
5C		5C		5C	

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лечение детей с онкологическими заболеваниями осуществляется в медицинских организациях различных уровней и требует привлечения врачей различных специальностей. Это объясняет целесообразность внедрения и систематического совершенствования клинических рекомендаций по лечению пациентов данной группы с целью повышения уровня подготовки специалистов и обеспе-

чения преемственности в оказании медицинской помощи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Quick reference guide [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2015 [cited 2017 Aug 31]. Available from: [http://www.sign.ac.uk/assets/sign50\\_2015.pdf](http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf).
2. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(2):240–248. doi: 10.1001/jama.1992.03490020088036.
3. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309(6954):597–599. doi: 10.1136/bmj.309.6954.597.
4. Field MJ, Lohr KN, editors. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Washington, DC: National Academy Press, USA; 1990.
5. ФЗ РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation № 323-F3 dated 21 November 2011. (amended 03 April 2017) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 12.10.2017.
6. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2012. — №4 — С. 10–24. [Andreeva NS, Rebrova OY, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the soundness of guidelines: comparison and prospects for unification. *Medical technologies*. 2012;(4):10–24. (In Russ).]
7. cebm.net [Internet]. OCEBM Levels of Evidence [cited 2017 Sep 11]. Available from: <http://www.cebm.net/ocbm-levels-of-evidence>.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
9. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2017. — Т.27. — №1 — С. 11–14. [Rebrova OYu, Fediaeva VK. Assessment of risk of bias

- in the cross-sectional studies of diagnostic tests: the Russian-language version of the questionnaire QUADAS. *Medical technologies*. 2017;27(1):11–14. (In Russ).]
10. Reitsma JB, Rutjes AW, Whiting P, et al. *Chapter 9: Assessing methodological quality*. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2009 [cited 2017 Sep 21]. Available from: [http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09\\_Oct09.pdf](http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf).
  11. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.
  12. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Метаанализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2016. — №1 — С. 10–16. [Rebrova OYu, Fedyeva VK. Meta-analyses and assessment of their methodological quality. Russian version of AMSTAR questionnaire. *Medical technologies*. 2016;(1):10–16. (In Russ).]
  13. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2015. — №1 — С. 9–17. [Rebrova OYu, Fedyeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the Cochrane Questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical technologies*. 2015;(1):9–17. (In Russ).]
  14. Chapter 8: *Assessing risk of bias in included studies*. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated March 2011; cited 2017 Sep 21]. Available from <http://handbook.cochrane.org>
  15. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2016. — №3 — С. 14–19. [Rebrova OYu, Fedyeva VK. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Medical technologies*. 2016;(3):14–19. (In Russ).]
  16. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* [Internet] [cited 2017 Sep 21]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Омельяновский Виталий Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru), **SPIN-код:** 1776-4270

**Авксентьева Мария Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, советник руководителя ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Железнякова Инна Александровна**, заместитель генерального директора ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Сухоруких Ольга Александровна**, начальник отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Хачатрян Георгий Рубенович**, заместитель начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Галеева Жанна Алексеевна**, заместитель начальника отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Власов Василий Викторович**, главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5

**Лукьянцева Дарья Валерьевна**, главный специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Федяева Влада Константиновна**, главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

**Адрес:** 109028, Москва, Хохловский пер., д. 10, стр. 5, **e-mail:** [kk@rosmedex.ru](mailto:kk@rosmedex.ru)

**Рыков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** [wordex2006@rambler.ru](mailto:wordex2006@rambler.ru), **SPIN-код:** 7652-0122,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

DOI: 10.15690/onco.v4i4.1812

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

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

# Уровень экспрессии факторов ангиогенеза в ткани сарком и незлокачественных образований у пациентов детского возраста: результаты одномоментного исследования

Формирование опухоли собственной сосудистой сети (неоангиогенез) является необходимым условием для развития новообразования. **Цель исследования:** оценить отличия в уровне экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) спектра генов, ассоциированных с процессом ангиогенеза, в субстрате злокачественных и незлокачественных патологических образований с локализацией в костях и мягких тканях перед началом системной терапии у пациентов детского возраста. **Методы.** Проведено поперечное (одномоментное) исследование. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучен спектр маркеров ангиогенеза — факторы роста эндотелия сосудов (VEGFA, включая изоформы 121, 165, 189, и VEGFC), рецепторы VEGFR1 и VEGFR2, фактор индукции гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ), тканевый фактор и его ингибиторы (TF, TFPI1, TFPI2), ингибиторы активатора плазминогена (uPA, PAI1) — в образцах патологической ткани у 39 пациентов со злокачественной и 23 — с незлокачественной природой заболевания. **Результаты.** Саркомы костей и мягких тканей характеризуются значимо бóльшим по сравнению с незлокачественной патологией уровнем экспрессии мРНК изоформ VEGFA121 (3,425 против 1,500;  $p=0,018$ ), VEGFA165 (2,516 против 1,124;  $p=0,233$ ) и соотношением VEGFA165/189 (0,720 против 0,400;  $p=0,003$ ), в то время как экспрессия остальных маркеров была выше у пациентов с незлокачественной патологией. Локализованные формы сарком костей и мягких тканей в сравнении с метастатическими характеризуются значимо более высоким уровнем как экспрессии TFPI2 (0,1783 против 0,0939;  $p=0,041$ ), так и значением соотношения VEGFA165/189 (0,8235 против 0,6765;  $p=0,003$ ). **Заключение.** Показано, что экспрессия мРНК значительной части спектра факторов ангиогенеза не является прерогативой неоплазм и может быть выше у пациентов без онкопатологии. Соотношение изоформ VEGFA165/189 вместе с уровнем TFPI2 значимо отличает пациентов с локализованными (неметастатическими) формами сарком от когорты с IV стадией заболевания: эти показатели могут расцениваться как убедительные прогностические маркеры онкологического процесса.

**Ключевые слова:** ангиогенез, ткань опухоли, саркомы костей и мягких тканей у детей, диагностика и лечение.

(Для цитирования: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Уровень экспрессии факторов ангиогенеза в ткани сарком и незлокачественных образований у пациентов детского возраста. Онкопедиатрия. 2017;4(4):260–268. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1812)

## ОБОСНОВАНИЕ

Злокачественные новообразования костей и мягких тканей имеют общую мезенхимальную природу. Доказано, что рост и метастазирование неоплазм связаны с процессом формирования собственной сосудистой сети, известным также как ангиогенез или неоангиогенез [1–3]. Увеличивается количество литературных источников, представляющих данные о том, что маркеры опухолевого ангиогенеза могут коррелировать с конкретными клиническими признаками у пациентов с саркомами [4–6]. Процесс формирования сосудистой сети

обусловлен функционированием широкого спектра генов. Прежде всего, это представитель семейства факторов роста — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), его изоформы, а также рецепторы взаимодействия. VEGF является фундаментальным медиатором как патологического, так и физиологического ангиогенеза. В семействе VEGF выделяют VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE, VEGFF и плацентарный фактор роста (Placental growth factor, PLGF). Точками приложения VEGFA являются хемотаксис и дифференцировка предшественников эндотелиоцитов

[5]. Как правило, выделяют 5 изоформ VEGFA, обозначаемых по количеству аминокислотных оснований в каждой — VEGFA121, VEGFA145, VEGFA165, VEGFA189 и VEGFA206. Изоформа VEGFA121 обладает максимальной растворимостью и действует как митогенный фактор для сосудистого эндотелия. VEGFA165 рассматривается как изоформа, обладающая максимальным потенциалом к стимуляции генеза сосудистой сети. VEGFA189 представлен в сравнительно небольших концентрациях и является лигандом рецептора VEGFR3, презентированного в основном в лимфатических сосудах [5, 6]. VEGFA участвует в регуляции процесса гипоксии и естественным образом связан с фактором, индуцирующим гипоксию (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1) [7]. VEGFC наряду со стимуляцией сосудистого эндотелия обеспечивает клеточную миграцию (рецепторами являются VEGFR3, реже VEGFR2), но его ангиогенный потенциал меньше по сравнению с VEGFA [8].

Компоненты проводящих путей тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitors, TFPIs) —

обратимые ингибиторы коагулянта тканевого фактора и сигнальной активности клетки. *In vitro* и *in vivo* показана способность TFPI1 к антиангиогенному и противометастатическому эффекту. TFPI2 — структурный аналог TFPI1, его экспрессия обратно пропорциональна повышению степени злокачественности и распространению новообразования: таким образом, роль TFPI2 может расцениваться как ограничение роста опухоли в организме [9, 10].

Значимое влияние на формирование опухолевой сосудистой сети оказывают протеазы и их ингибиторы. В частности, система активации плазминогена и VEGF взаимосвязаны и являются синергистами в процессе инвазии опухоли. Активаторы плазминогена урокиназного типа (Urokinase-type plasminogen activator, uPA) и его антагонист PAI1 (Plasminogen activators inhibitor-1) продуцируются нормальными и опухолевыми клетками и играют ключевую роль в деградации и remodelировании межклеточного матрикса, деструкции базальной мембраны и метастазировании. Повышение уров-

Leanid P. Kisialeu, Tatiana V. Savitskaia, Olga V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,  
Minsk, Republic of Belarus

## Levels of Angiogenesis Factors Expression in Sarcoma Tissue and Non-Malignant Lesions in Pediatric Patients: Results of a Cross-Sectional Study

**Background.** Vasculature formation (angiogenesis) is critical for the development of a tumor, may reflect neoplasms behavior and considered as a target for angiogenesis inhibition. **Objective.** We investigated the mRNA (messenger ribonucleic acid) expression levels of varied angiogenesis markers in malignant and non-malignant pathological foci of pediatric patients. **Methods.** A cross-sectional study was carried out. Angiogenesis markers VEGFA (including isoforms of 121, 165, 189), VEGFC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, HIF-1 $\alpha$ , TF, TFPI-1, TFPI-2, uPA, PAI-1 in pediatric specimens were examined using quantitative reverse transcriptase–polymerase chain reaction. 62 (39 malignant and 23 nonmalignant) samples from pediatric patients with bone and soft tissues pathology were studied. **Results.** Higher level of isoforms VEGFA121 (3.425 vs 1.500;  $p = 0.018$ ), VEGFA165 (2.516 vs 1.124;  $p = 0.233$ ), as well as VEGFA165/189 (0.720 vs 0.400;  $p = 0.003$ ) ratio ascertained for malignancies in contrast to non-malignant pathology. Other markers expression levels were higher in patients without cancer pathology. Both the TFPI-2 level (0.1783 vs 0.0939;  $p = 0.041$ ) and VEGFA165/189 ratio (0.8235 vs 0.6765;  $p = 0.003$ ) were significantly elevated in patients with localized cancer vs metastatic forms. **Conclusion.** Demonstrated expression of several angiogenesis factors is not the distinctive characteristic of neoplasms and can reveal a higher level in pediatric patients without malignancy. VEGFA165/189 ratio together with the TFPI-2 level distinguished localized and metastatic cancer patients and may use as a tumor prognostic marker.

**Key words:** angiogenesis, pediatric patients, tissue tumors, sarcomas of bone and soft tissues.

(For citation: Kisialeu Leanid P., Savitskaia Tatiana V., Aleinikova Olga V. Levels of Angiogenesis Factors Expression in Sarcoma Tissue and Non-Malignant Lesions in Pediatric Patients: Results of a Cross-Sectional Study. *Onkopediatria*. 2017;4(4):260–268. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1812)

ния *uPA* ассоциируется с плохим прогнозом заболевания [11–13].

Можно суммировать, что экспрессия опухоли компонентов ангиогенеза, в первую очередь *VEGF*, классически рассматривается как отрицательный прогностический фактор, ассоциируемый с метастазированием и химиорезистентностью, однако последующие работы показывают необходимость детализации спектра маркеров для индивидуальной оценки клинической значимости его составляющих.

Целью нашего исследования был анализ уровней экспрессии мРНК спектра маркеров ангиогенеза, включающего не только классические компоненты *VEGF*, но также *TFPI1*, *TFPI2*, *uPA* и *PAI1*, в ткани опухоли пациентов детского возраста с костными и мягкоткаными саркомами.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование.

### Критерии соответствия

Критериями включения пациента в исследование были наличие морфологического диагноза и отсутствие специального противоопухолевого лечения до взятия образца ткани.

Диагноз и стадию (распространение) опухоли устанавливали согласно критериям международных протоколов [14–16]:

- для остеосаркомы — EBPOAMOC (EuRAMOS1 Protocol, Version 1.0, 30 September 2004) [14];
- для саркомы Юинга — EBPOYUING (EURO-E.W.I.N.G.99 Protocol, Version 1999-09-27) [15];
- для рабдомиосаркомы — PMC-2005 (RMS 2005, EpSSG Protocol Final, Version January 2005) [16].

**Критерии исключения.** Пациенты исключались из исследования, если до получения материала опухоли им было проведено специальное лечение.

### Условия проведения

В исследование включены 62 образца патологической ткани со злокачественной и незлокачественной природой заболевания, полученные от пациентов детского возраста в 2008–2011 гг.: первый пациент включен в исследование в феврале 2008, последний — в декабре 2011 г. Одна часть материала направлялась на морфологическое исследование, другая — для формирования банка тканей с целью проведения молекулярно-генетических исследований. Все образцы тканей первичных патологических очагов были получены до начала специального лечения.

После окончания лечения пациенты наблюдались детским субканцер-регистром Республики Беларусь (РБ), включенным в Интернациональное агентство исследования рака (International Agency

for Research on Cancer, IARC) с постоянным обновлением статуса.

## Лабораторные исследования

### Выделение РНК и синтез кДНК

Образцы тканей были получены непосредственно после операции и заморожены в жидком азоте. Для гомогенизации использовался гомогенизатор Retsch (Германия). Для проведения реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) согласно инструкции производителя. Концентрацию РНК оценивали 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, США). Исследование выполнялось в лаборатории молекулярной биологии Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ (Минск).

### Количественная обратная транскриптная полимеразная цепная реакция

В оригинальных образцах были исследованы 11 генов: *VEGFA* (включая изоформы *VEGFA121*, *VEGFA165* и *VEGFA189*), *VEGFC*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3*, *HIF-1 $\alpha$* , *TF*, *TFPI1*, *TFPI2*, *uPA*, *PAI-1*. В качестве внутреннего контрольного гена использовалась глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (*GAPDH*). Количественное определение генов осуществлялось посредством использования метода флуоресценции на основе реального времени (Taqman). ПЦР в режиме реального времени для генов *VEGFA*, *VEGFC*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3*, *HIF-1 $\alpha$* , *TF*, *TFPI1*, *TFPI2*, *uPA*, *PAI* проводилась с использованием коммерческих систем TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems, США) с реакционными блоками Hs00900054 мл, Hs01099203 мл, Hs01052940 мл, Hs00911690 мл, Hs01047659 мл, Hs00936377 мл, Hs00175225 мл, Hs00409206 мл, Hs00197918 мл, Hs01547050 мл, Hs01126603 мл соответственно. Праймеры и зонды для количественной оценки *VEGF* изоформ в реал-тайм ПЦР были использованы так, как описано в публикации T. Gustafsson и соавт. [13]. ПЦР в режиме реального времени проводили в 20 мкл реакционной смеси с окончательным разведением 1x в TaqMan PCR Universalmaster Mix (Applied Biosystems, США) в соответствии с протоколом производителя и с помощью оборудования iCycler (Bio-Rad, США). Относительные величины мРНК генов в образцах рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной тотальной РНК. Значения исследованных показателей представлены в виде относительных величин.

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ (протокол № 2/08 от 24.01.2008 г.).

**Статистический анализ**

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программы Statistica v. 6.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены с определением медианы и 25-го, 75-го перцентилей (Me [25; 75]), минимумов-максимумов; качественные данные выражены в абсолютных величинах и процентах. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, для количественных признаков — *F*-критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Участники исследования**

Группа онкобольных, включенных в исследование ( $n = 62$ ), была сформирована с 2008 по 2011 г. и состояла из пациентов детского возраста, которые были обследованы в связи с подозрением на наличие новообразований костных структур или мягких тканей в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ. Характеристики исследуемой когорты пациентов представлены в табл. 1.

Из 39/62 (62,9%) пациентов с онкозаболеванием у 16 (41,0%) диагностирована саркома Юинга, у 16 (41,0%) — остеосаркома, у 7 (18,0%) — рабдомиосаркома. Для 23/62 (37,1%) диагноз онкозаболевания был исключен: у 5 (21,7%) были незлокачественные новообразования кости (остеоид-остеома, остеокластома, остеобластома, хондрома), у 5 (21,7%) — остеомиелит, у 3 (13,0%) — фиброзная дисплазия, у 3 (13,0%) — аневризальная костная киста, у 3 (13,0%) — посттрав-

матические изменения, у 1 (4,4%) — гранулематозное воспаление, у 1 (4,4%) — аневризальная киста, у 1 (4,4%) — фиброматоз мягких тканей, у 1 (4,4%) — оссифицирующий миозит бедра.

**Основные результаты исследования  
Уровни экспрессии мРНК факторов ангиогенеза в ткани опухоли и ткани незлокачественных патологических очагов**

Уровни экспрессии мРНК исследованного спектра факторов ангиогенеза в ткани опухоли и ткани незлокачественных патологических очагов представлены в табл. 2. Анализируя данные (см. табл. 2), можно отметить, что уровни экспрессии большинства исследуемых маркеров имели значительные отличия. Статистически значимо бóльшая медиана экспрессии мРНК в незлокачественной ткани была отмечена для *TFPI1* (2,070 против 0,516;  $p < 0,001$ ), *TFPI2* (0,543 против 0,117;  $p < 0,001$ ), *uPA* (3,016 против 0,418;  $p < 0,001$ ), *HIF-1 $\alpha$*  (12,861 против 2,028;  $p < 0,001$ ), *VEGFR1* (21,865 против 4,937;  $p < 0,001$ ), *VEGFR2* (24,488 против 5,794;  $p = 0,001$ ), *VEGFR3* (81,181 против 18,574;  $p < 0,001$ ) и *VEGFC* (2,244 против 0,782;  $p < 0,001$ ). В то же время были определены факторы ангиогенеза, экспрессия которых была больше в следующих опухолевых очагах: *VEGFA121* (1,500 против 3,425;  $p = 0,017$ ), *VEGFA165* (1,124 против 2,516;  $p = 0,023$ ) и соотношения *VEGFA165/VEGF189* (0,400 против 0,720;  $p = 0,003$ ).

**Корреляция между экспрессией мРНК изоформ VEGFA**

При индивидуальном сравнении была констатирована сильная корреляция значений экспрессии 2 изоформ — *VEGFA165* и *VEGFA189* — как в опухолевой ткани ( $r = 0,8210$ ,  $p = 0,010$ ), так и в неопухолевых очагах ( $r = 0,9110$ ,  $p = 0,013$ ).

**Уровни экспрессии мРНК изоформ VEGFA в тканях сарком**

Относительные уровни экспрессии мРНК генов факторов ангиогенеза в выделенных группах сар-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

Характеристика пациентов, $n = 62$	Злокачественные новообразования				Незлокачественные образования, $n = 23$ абс. (%)	$p$
	Всего $n = 39$ абс. (%)	СЮ $n = 16$ абс. (%)	ОС $n = 16$ абс. (%)	РМС $n = 7$ абс. (%)		
Мужской пол	24 (61,5)	10 (62,5)	10 (62,5)	4 (57,1)	15 (65,2)	0,034
Средний возраст, лет	12,5	12,4	13	11,9	12,4	-
Стадия II	24 (61,5)	11 (68,8)	11 (68,8)	2 (28,6)	-	0,042
Стадия III	2 (5,2)	-	-	2 (28,6)	-	-
Стадия IV	13 (33,3)	5 (31,3)	5 (31,3)	3 (42,8)	-	0,038

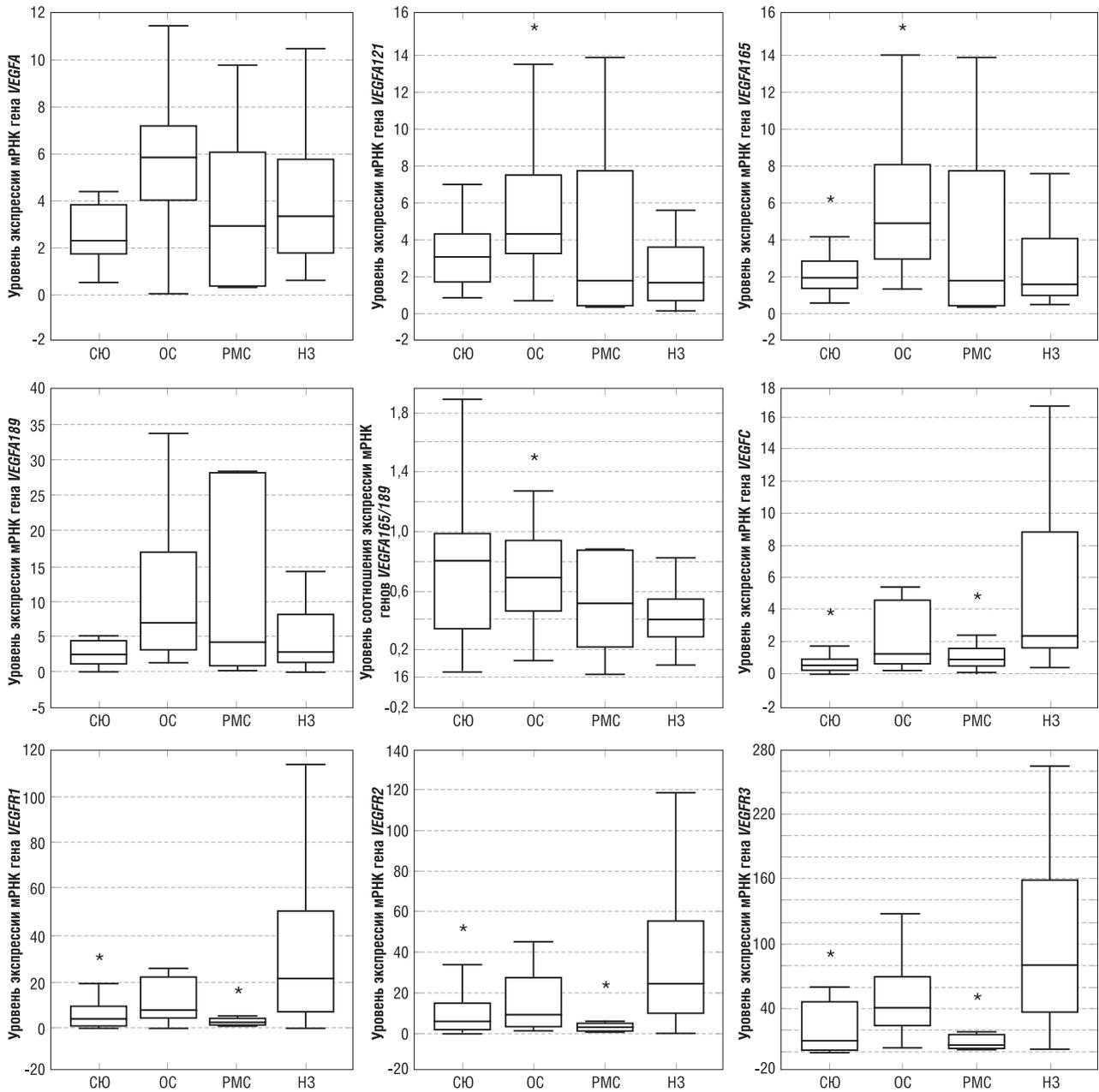
Примечание. СЮ — саркома Юинга, ОС — остеосаркома, РМС — рабдомиосаркома.

**Таблица 2.** Уровни экспрессии мРНК исследованного спектра факторов ангиогенеза в ткани опухоли и ткани незлокачественных патологических очагов

Факторы	Злокачественные новообразования (n =38) Me [25–75], % мин.–макс.	Незлокачественные образования (n =23) Me [25–75], % мин.–макс.	p
TF	1,106 [0,389–2,557] 0,037–38,021	3,114 [0,754–4,986] 0,047–102,000	0,052
TFPI1	0,516 [0,338–1,154] 0,007–21,486	2,070 [0,967–2,962] 0,382–16,105	<0,001
TFPI2	0,117 [0,035–0,302] 0,001–8,704	0,543 [0,355–2,347] 0,052–10,881	<0,001
uPA	0,418 [0,174–0,781] 0,006–15,829	3,016 [1,207–5,572] 0,002–18,782	<0,001
PAI1	1,877 [0,645–4,513] 0,037–38,021	2,553 [1,002–5,155] 0,0382–26,287	0,204
HIF-1α	2,028 [1,387–3,768] 0,088–98,021	12,861 [7,717–19,773] 0,534–111,111	<0,001
VEGFR1	4,937 [2,312–9,167] 0,003–135,803	21,865 [7,368–50,569] 0,034–118,684	<0,001
VEGFR2	5,794 [2,838–13,517] 0,009–44,589	24,488 [10,000–55,447] 0,000–193,158	0,001
VEGFR3	18,574 [6,274–47,085] 0,163–390,741	81,181 [36,866–159,734] 3,159–905,263	<0,001
VEGFA	4,007 [1,804–6,253] 0,032–113,095	3,311 [1,801–5,732] 0,620–24,959	0,941
VEGFC	0,782 [0,506–1,717] 0,011–321,143	2,244 [1,596–8,792] 0,419–50,425	<0,001
VEGFA121	3,425 [2,281–6,908] 0,215–20,390	1,500 [0,567–3,244] 0,015–81,642	0,017
VEGFA165	2,516 [1,166–5,504] 0,126–127,451	1,124 [0,502–3,733] 0,017–7,360	0,023
VEGFA189	4,195 [1,526–11,854] 0,087–297,059	2,859 [1,351–8,300] 0,026–79,208	0,427
VEGFA165 /VEGFA189	0,720 [0,562–0,933] 0,172–213,093	0,400 [0,282–0,539] 0,093–1,085	0,003

ком в зависимости от нозологии процесса представлены на рис. 1. Характеризуя представленные данные в группах пациентов с остеосаркомой, саркомой Юинга и рабдомиосаркомой, можно говорить об общих тенденциях с объединенной группой

пациентов с онкопатологией: более высокие показатели экспрессии *VEGFA121*, *VEGFA165*, соотношения *VEGFA165/VEGFA189* и низкие по сравнению с неопухолевыми очагами уровни остальных компонентов семейства *VEGF*.



**Рис. 1.** Экспрессия мРНК генов семейства VEGF в зависимости от нозологии онкологического процесса и при незлокачественной патологии

Примечание. \* —  $p < 0,001$  характеризует разницу в экспрессии типа опухоли и неонкологических очагов. CJO — саркома Юинга, OC — остеосаркома, PMC — рабдомиосаркома, H3 — незлокачественная патология.

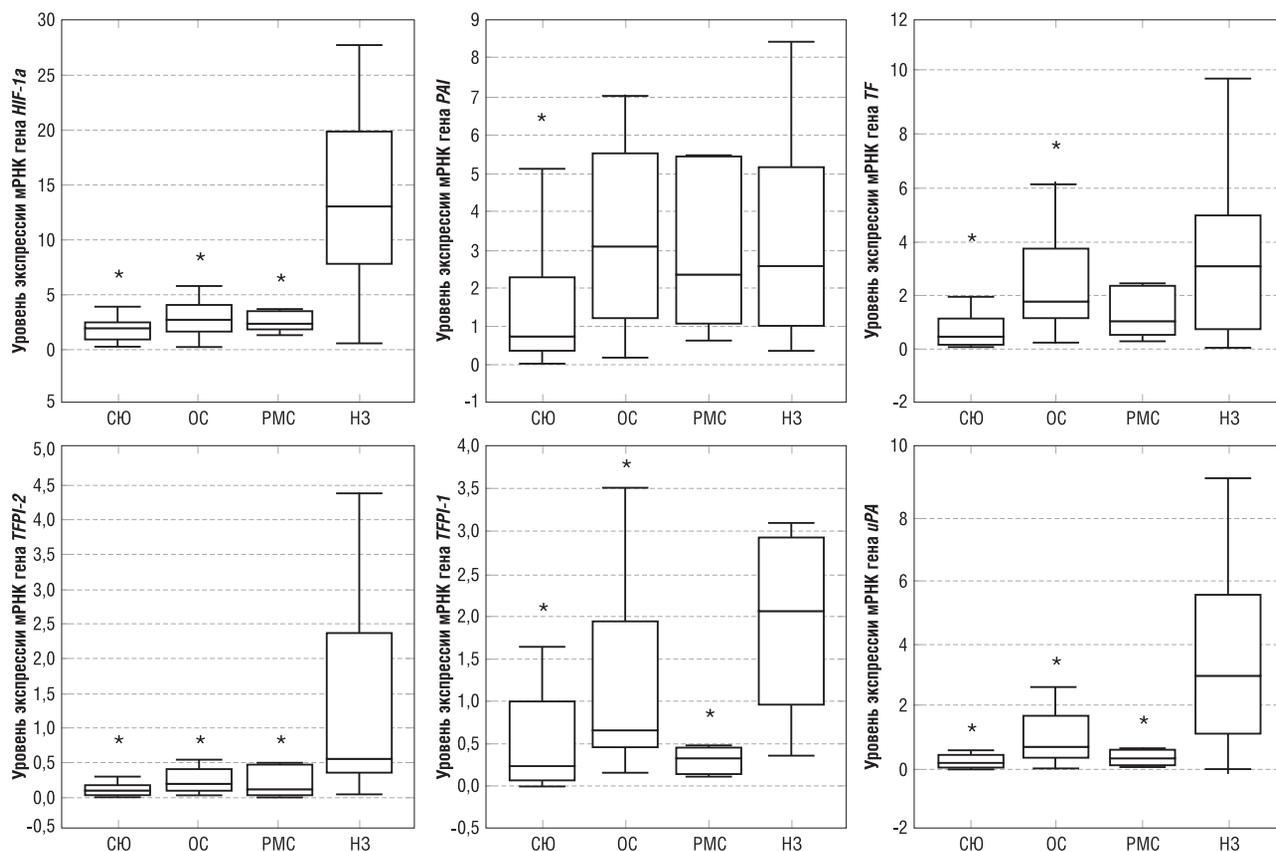
**Уровни экспрессии мРНК генов пути тканевого фактора (TF, TFPI1, TFPI2), ингибиторов активатора плазминогена (uPA, PAI1), фактора индукции гипоксии (HIF-1α) в зависимости от нозологии онкологического процесса и при незлокачественной патологии**

На рис. 2 представлены относительные уровни экспрессии мРНК генов пути тканевого фактора (TF, TFPI1, TFPI2), ингибиторов активатора плазминогена (uPA, PAI1), фактора индукции гипоксии (HIF-1α) в зависимости от нозологии процесса. Как показано на рис. 2, характерной особенностью был значимо более высокий уровень экспрессии HIF-1α, TF, TFPI1, TFPI2 и uPA при незлокачественных новообразованиях по сравнению с онкопатоло-

гией. При каждом виде сарком был констатирован значимо меньший по сравнению с неопухолевыми очагами уровень экспрессии мРНК таких генов, как HIF-1α, TFPI1, TFPI2 и uPA.

**Уровни экспрессии мРНК факторов ангиогенеза в тканях незлокачественных очагов**

Группа незлокачественных заболеваний в исследовании достаточно гетерогенна и включает пациентов с заболеваниями, для которых рутинно осуществляется дифференциальная диагностика с онкологическим процессом (доброкачественные и воспалительные изменения костных и мягких тканей). В подгруппах не отмечено значимой разницы в уровне экспрессии факторов



**Рис. 2.** Экспрессия мРНК генов пути тканевого фактора (*TF*, *TFPI1*, *TFPI2*), ингибиторов активатора плазминогена (*uPA*, *PAI1*), фактора индукции гипоксии (*HIF-1α*) в зависимости от нозологии онкологического процесса и при незлокачественной патологии

Примечание. \* —  $p < 0,001$  характеризует разницу в экспрессии типа опухоли и неонкологических очагов. CIO — саркома Юинга, OC — остеосаркома, PMC — рабдомиосаркома, H3 — незлокачественная патология.

ангиогенеза (данные не представлены), кроме больших значений *VEGFR1* (34,4186 против 12,2564;  $p = 0,027$ ), *VEGFR2* (35,1163 против 18,8205;  $p = 0,043$ ) и *TFPI1* (2,9261 против 1,6039;  $p = 0,027$ ) для когорты пациентов с воспалительным процессом.

#### Уровни экспрессии мРНК факторов ангиогенеза в ткани опухоли пациентов с локализованным и распространенным онкологическим процессом

Уровни только двух компонентов из исследованного спектра факторов ангиогенеза значительно отличались в группах пациентов, выделенных в зависимости от наличия метастатического распространения на момент постановки диагноза. Экспрессия *TFPI2* (0,0939 против 0,1783;  $p = 0,041$ ) и соотношение изоформ *VEGFA165/VEGFA189* (0,6765 против 0,8235;  $p = 0,007$ ) были ниже при распространенном онкологическом процессе по сравнению с локализованными формами заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В настоящей работе мы исследовали уровни экспрессии мРНК у пациентов детского возраста с патологией костей и мягких тканей. Уровни

экспрессии оценивали внутри групп с онкопатологией; также проводилось сравнение с когортой пациентов без злокачественного процесса. Были изучены компоненты *VEGF*, протеазы и их ингибиторы, а также ингибиторы проводящих путей тканевого фактора. Согласно полученным результатам, уровни экспрессии *VEGFC*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGFR3*, *HIF-1α*, *TFPI1*, *TFPI2* и *uPA* были выше в неопухолевых очагах по сравнению как с общей когортой онкобольных, так и с группами отдельных видов нозологий (саркома Юинга, остеосаркома, мягкотканые опухоли).

### Обсуждение основного результата исследования

Костные и мягкотканые саркомы представляют группу гетерогенных заболеваний мезенхимальной природы [1–3]. Несмотря на существующие алгоритмы морфологической диагностики биопсийных препаратов при постановке онкологического диагноза, до настоящего времени остается актуальным вопрос, могут ли быть обнаружены какие-либо дополнительные маркеры, способствующие дифференцировке злокачественной и незлокачественной природы заболевания [5, 6]. Формирование опухоли патологической сосудистой сети происходит на фоне физиологического ангиогенеза, который особенно активен в детском растущем организме [17, 18]. Не вызывает

сомнения, что маркеры ангиогенеза, продуцируемые опухолевым субстратом, могут быть удобной мишенью для таргетной терапии, так же как и служить критериями для прогнозирования течения и исхода заболевания [6, 7, 17].

В литературе представлены факты, что около 15–20% всех злокачественных новообразований могут быть инициированы или усугублены наличием воспалительного процесса [8, 17]. Воспаление, так же как и ангиогенез, стимулирует образование цитокинов, факторов роста, протеолитических ферментов, протеогликанов, липидных медиаторов и простагландинов [10]. Гипоксические процессы в участках воспаления физиологически сопровождаются метаболическими сдвигами и гиперэкспрессией фактора HIF1, который в свою очередь стимулирует синтез факторов ангиогенеза [14, 15]. Таким образом, наши данные подтверждают гипотезу о том, что гиперэкспрессия некоторых факторов ангиогенеза является прерогативой не только злокачественных новообразований, и не может однозначно рассматриваться как диагностический критерий наличия саркомы в детском организме.

С другой стороны, в настоящем исследовании отмечен статистически значимо более высокий уровень экспрессии некоторых изоформ VEGFA — VEGFA121, VEGFA165 и соотношения VEGFA165/VEGFA189 — в тканях злокачественных опухолей. По известным нам данным, биологическая роль различных изоформ VEGFA остается не до конца определенной [8, 9, 17]. Так, VEGFA121 и VEGFA165 секретируются в эндотелиальных клетках и способствуют их активному митогенезу [10, 11, 18]. Изоформы с большим количеством аминокислот — VEGFA165 и VEGFA189 — ассоциируются в основном с присутствием в клетках, хотя тоже обладают сосудистой проницаемостью [10, 17]. Считается, что VEGFA165 более «выгодна» для опухоли, чем VEGFA189, хотя обе изоформы участвуют в локальном ангиогенезе [11, 17, 18]. Отмечено, что при дефиците VEGFA165 компенсаторно повышается уровень VEGFA189, однако это не сопровождается усилением инвазии опухоли в костный мозг [17, 18]. Соотношение вне- и внутриклеточных изоформ VEGFA рассматривается рядом авторов как значимый биологический маркер [17, 18], и в нашем исследовании мы увидели этому подтверждение.

Данные литературы свидетельствуют о повышенной экспрессии VEGFA121, VEGFA165, VEGFA189 при остеосаркоме, почечно-клеточном раке, немелкоклеточном раке легкого, колоректальном раке, саркоме Юинга, что ассоциируется с ранней прогрессией опухоли и плохим прогнозом заболевания [17, 18]. По нашим данным, у пациентов с саркомами уровень экспрессии этих маркеров был значимо выше при сравнении с группой без онкопатологии, и наряду с этим соотношение VEGFA165/VEGFA189 было меньше у пациентов с IV стадией заболевания в отличие от локализо-

ванных форм онкологического процесса. Также установлена корреляция между экспрессией этих изоформ как в опухолевой ткани, так и в неопухолевых очагах.

Статистически значимые отличия в уровне экспрессии *TFPI2* были установлены в группах пациентов в зависимости от наличия метастазов на момент диагноза. Этот ген рассматривается в качестве опухолевого супрессора, в том числе как ингибитор ангиогенеза [18, 19]. В нашем исследовании уровни *TFPI1* и *TFPI2* были значимо меньше в незлокачественных патологических очагах по сравнению с опухолевой тканью. Представляется важным дальнейшее изучение роли ингибиторов проводящих путей тканевого фактора в качестве онкомаркера со значительным прогностическим потенциалом.

### Ограничения исследования

Группировка выявленных случаев осуществлена по индивидуальным признакам, представляющим изучение экспрессии мРНК генов, ассоциированных с процессом ангиогенеза в ткани новообразования у пациентов с незлокачественной патологией и саркомами костных тканей. Дизайн исследования, объем и характеристика выборки могут оказывать влияние на вероятность наличия систематических ошибок и статистической неопределенности для внешней обобщаемости результатов. Данное исследование рассматривается как пилотное, и полученные результаты свидетельствуют о возможности планирования и осуществления продольных и контролируемых исследований по данной тематике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для сарком мягких тканей характерны более высокие уровни экспрессии мРНК генов VEGFA121, VEGFA165, соотношения VEGFA165/VEGFA189 и *TFPI2*.

При незлокачественной патологии в сравнении с опухолевой тканью констатированы большие уровни экспрессии мРНК генов VEGFC, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, *HIF-1α* и *uPA*. Данные маркеры не могут ассоциироваться только с процессами опухолевого ангиогенеза.

Соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 наряду с уровнем экспрессии мРНК гена *TFPI2* статистически значимо отличается у пациентов с распространенным онкологическим процессом и при локализованных формах заболевания, и может быть использовано в качестве прогностического маркера для пациентов детского возраста с саркомами костей и мягких тканей.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алейникова О.В., Потапнев М.П., Сыцкевич О.Н., и др. *Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь / Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Материалы VIII Международного симпозиума.* — Минск; 2000. — С. 3–8. [Aleinikova OV, Potapnev MP, Sytskevich ON, et al. *Dostizheniya detskoj onkologii i gematologii v Respublike Belarus*. In: (Conference proceedigs) Aktual'nye Voprosy detskoj onkologii i gematologii: Materialy VIII Mezhdunarodnogo simpoziuma. Minsk; 2000. pp. 3–8. (In Russ).]
2. 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 TKh, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Oncopediatrics.* 2014;1(1):7–12. (In Russ).]
3. Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:204–213. doi: 10.1093/annonc/mdq223.
4. Olmos D, Tan DS, Jones RL, Judson IR. Biological rationale and current clinical experience with anti-insulin-like growth factor 1 receptor monoclonal antibodies in treating sarcoma: twenty years from the bench to the bedside. *Cancer J.* 2010;16(3):183–194. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181d8bebf9.
5. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *BMC Med.* 2012;10:51. doi: 10.1186/1741-7015-10-51.
6. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(6):464–478. doi: 10.1038/nrm2183.
7. Atzori F, Taberner J, Cervantes A, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of dalotuzumab (MK-0646), an anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(19):6304–6312. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3336.
8. Loges S, Clausen H, Reichelt U, et al. Determination of microvessel density by quantitative real-time PCR in esophageal cancer: correlation with histologic methods, angiogenic growth factor expression and lymph node metastasis. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):76–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1324.
9. Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1545–1550. doi: 10.1161/01.ATV.0000171155.05809.bf.
10. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Sci.* 2008;99(8):1501–1506. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00853.x.
11. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):184–194. doi: 10.1159/000175156.
12. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Kisiel W. The role of hemostatic system inhibitors in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(7):621–642. doi: 10.1055/s-2007-991530.
13. 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.
14. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(2):407–414. doi: 10.1093/annonc/mdu526.
15. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci.* 2015;20(2):250–263. doi: 10.1007/s00776-014-0687-z.
16. Shern JF, Yohe ME, Khan J. Pediatric rhabdomyosarcoma. *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3–4):227–243. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013800.
17. 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.
18. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669–676. doi: 10.1038/nm0603-669.
19. Kawai H, Minamiya Y, Ito M, et al. VEGF121 promotes lymphangiogenesis in the sentinel lymph nodes of non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer.* 2008;59(1):41–47. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.001.

## 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

**Адрес:** 223053, Республика Беларусь, 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 Минздрава РБ

**Адрес:** 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,  
**e-mail:** t.savitskaia@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0761-525>

**Алейникова Ольга Витальевна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор РНПЦ ДОГИ Минздрава РБ

**Адрес:** 223053, Республика Беларусь, 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.v4i4.1813

О.А. Меркулов<sup>1</sup>, Т.В. Горбунова<sup>1</sup>, Д.А. Булетов<sup>1, 2</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

# Эндоскопический эндоназальный подход к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа у детей

Отсутствие единства во взглядах на возможность и целесообразность применения эндоскопических эндоназальных подходов к удалению опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа в педиатрической практике, возрастные анатомические особенности пациентов детского возраста, так же как и малое количество существующих исследований, затрудняют создание оптимального лечебно-диагностического алгоритма с применением эндоскопического эндоназального подхода в хирургической практике детского онколога. **Цель исследования:** создать оптимальный алгоритм эндоскопических эндоназальных этапов диагностики и удаления опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа при лечении пациентов детского возраста. **Методы.** В условиях НИИ ДОГ за период с 2012 по 2017 г. проведено 54 оперативных вмешательства с применением эндоскопического эндоназального подхода у 43 пациентов в возрасте от 1 мес до 16 лет. Средний возраст пациентов на момент проведения операции — 8,1 года. Соотношение мальчиков (n=23) и девочек (n=20) в исследованной группе составило 1,15:1, или 53,5 и 46,5% соответственно. По поводу подозрения на злокачественную опухоль выполнено 10 (18,5%) оперативных вмешательств в объеме биопсии. Удаление злокачественной опухоли до начала специального лечения проведено у 2 (4,7%) пациентов. В первую группу вошли 22 (51,2%) ребенка с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли. В 50% случаев злокачественные опухоли выявлялись у детей в возрасте от 10 до 14 лет. У 15 (68,2%) пациентов верифицирован один из морфологических вариантов сарком, у 6 (27,3%) — эстезионейробластома, у 1 (4,5%) — лимфома Беркитта. Удаление опухоли как этап комплексного лечения проведено у 6 (27,3%) пациентов с рабдомиосаркомой, на завершающем этапе лечения удаление резидуальной опухоли выполнено еще в 5 (22,7%) случаях. По поводу эстезионейробластомы проведено 7 эндоскопических эндоназальных удалений опухоли у 6 пациентов. У одного из них была проведена повторная операция по поводу рецидива заболевания через 4,1 года. У 3 пациентов при А-стадии, согласно классификации Kadish–Morita, было выполнено только оперативное лечение в монорежиме. В одном случае эндоскопическое эндоназальное удаление рецидивной остеосаркомы верхней челюстной пазухи и нижней стенки орбиты выполнено на первом этапе лечения. У одного из включенных в исследование пациентов после проведения биопсии подтвержден морфологический диагноз гемангиоперицитомы. Удаление опухоли с применением эндоскопического эндоназального подхода выполнено после неoadъювантной химиотерапии. Во вторую группу вошли пациенты (n=21), у которых на основании комплексного обследования возникло подозрение на злокачественную опухоль. В группе преобладали девочки (13; 61,9%). Большинство пациентов были моложе 10 лет (13; 61,9%), средний возраст — 7,6 года. Во всех случаях после удаления опухоли выполнялось гистологическое исследование, подтвердившее доброкачественную природу новообразования. **Результаты.** Среди пациентов, которым выполнялось эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли (n=39), мы не выявили ни одного случая системных или локальных инфекций, орбитальных осложнений и кровотечений в результате нераспознанной травматизации сосудов. Ликворея в послеоперационном периоде наблюдалась на 2–4-е сут у 2 пациентов. Из 22 пациентов со злокачественными опухолями живы без признаков прогрессии и рецидива заболевания 17 (77,3%), срок наблюдения — от 1 мес до 5,1 года. Рецидивы отмечены у 5 (22,7%) пациентов в сроки от 1 мес до 4,1 года. Летальный исход — у 4 (18,2%) пациентов, из них у 3 (13,6%) — в связи с прогрессированием опухоли, у 1 (4,5%) летальность обусловлена причинами, не связанными с прогрессией и токсичностью лечения. В группе пациентов с доброкачественными опухолями (n=21) все живы в сроки наблюдения от 1 мес до 1,6 года. Рецидивы отмечены у 3 (14,3%) пациентов: в 2 (9,5%) случаях рецидивы возникли у пациентов с фиброзной дисплазией в течение 7–9 мес; у 1 (4,8%) ребенка развился рецидив ангиофибромы носоглотки. Пациентам проведено повторное удаление рецидивной опухоли. Срок наблюдения после повторной операции — от 1 до 11 мес. **Заключение.** На основании данных современных медицинских исследований и собственного клинического опыта сформулирован алгоритм эндоскопического эндоназального подхода к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа для этапов комплексной диагностики и лечения пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли, рабдомиосаркома, эстезионейробластома, дети, опухоли основания черепа.

(Для цитирования: Меркулов О.А., Горбунова Т.В., Булетов Д.А., Поляков В.Г. Эндоскопический эндоназальный подход к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа у детей. Онкопедиатрия. 2017;4(4):269–282. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1813)

**ОБОСНОВАНИЕ**

Опухоли полости носа (ПН), околоносовых пазух (ОНП) и прилегающих отделов основания черепа (ОЧ) составляют 3–5% всех опухолей детского возраста [1–3]. Среди злокачественных опухолей данной локализации у детей преобладают саркомы мягких тканей, в основном представленные

рабдомиосаркомой [1]. В связи с поздними клиническими проявлениями новообразований и близостью расположения к важным анатомическим структурам, таким как орган зрения и головной мозг, создаются серьезные проблемы при проведении диагностики и лечения детей с этой патологией [2].

Oleg A. Merkulov<sup>1</sup>, Tatiana V. Gorbunova<sup>1</sup>, Dmitri A. Buletov<sup>1, 2</sup>, Vladimir G. Polyakov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

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

## Endoscopic Endonasal Approach for the Tumor Removal in Children with Nasal Cavity and Paranasal Sinuses Cancer with Skull Base Metastases

**Background.** Diversity of opinions on the possibility and feasibility of using endoscopic endonasal approaches for the removal of tumors located in the nasal cavity, paranasal sinuses, and the base of the skull in pediatric practice, age-related anatomical features of pediatric patients, as well as little conducted research make it difficult to elaborate an optimal therapeutic-diagnostic algorithm for the application of the endoscopic endonasal approach (EEA) in the surgical practice of a pediatric oncologist. **Objective.** The study is aimed at the development of an optimal algorithm for endoscopic endonasal methods for diagnosis and surgery of tumors located in the nasal cavity and paranasal sinuses with skull base metastases in pediatric patients. **Methods.** During the period from 2012 to 2017 at the NMRC of pediatric oncology, 54 endoscopic endonasal surgeries were performed in 43 patients aged from 1 month to 16 years. The mean age of patients at surgery was 8.1 years. The ratio of boys (n=23) and girls (n=20) in the study group was 1.15:1, or 53.5% and 46.5% respectively. About 10 (18.5%) operative interventions in the biopsy volume were performed regarding the suspicion of a malignant tumor. Removal of a malignant tumor before the beginning of a special treatment was performed in 2 (4.7%) patients. The first group included 22 (51.1%) patients diagnosed with morphologically confirmed malignant tumor. In 50% of cases, malignant tumors were detected in children aged 10–14 years. One of the morphological variants of sarcoma was verified in 15 (68.2%) patients, esthesioneuroblastoma (ENB) — in 6 (27.3%), and Burkitt's lymphoma — in 1 (4.5%). Surgery as a part of complex treatment was performed in 6 (27.3%) patients with rhabdomyosarcoma (RMS) and at the final stage of treatment the removal of residual tumor was performed in 5 (22.7%) cases. 7 endoscopic endonasal surgeries were performed in 6 patients with ENB. One of them underwent repeated surgery in 4.1 years due to the relapse of the disease. In 3 patients in the stage A according to the Kadish–Morita classification, only operative treatment was performed. In one case, endoscopic endonasal resection of recurrent osteosarcoma of the maxillary sinus and the inferior orbit wall was performed in the first stage of treatment. In one patient enrolled in the study, the diagnosis of hemangiopericytoma was morphologically confirmed after the biopsy. Surgery using EEA was performed after neoadjuvant chemotherapy. The second group included patients (n=21) who had a suspicion of a malignant tumor according to the results of comprehensive examination; girls predominated — 13 (61.9%). The majority of patients were under 10 years old — 13 (61.9%), the mean age — 7.6 years. In all cases, after the removal of the tumor, a histological study was performed, confirming the benign nature of the neoplasm. **Results.** In patients who underwent endoscopic endonasal surgery (n=39), we did not register any case of systemic or local infections, orbital complications or bleeding associated with unrecognized vascular trauma. Cerebrospinal fluid leakage in the postoperative period was observed in 2 patients on the 2nd–4th day. In 22 patients with malignant tumors, 17 (77.3%) patients are alive without signs of progression and recurrence of the disease, the follow-up period is from 1 month to 5.1 years. Relapses were registered in 5 (22.7%) patients in the period from 1 month to 4.1 years. Lethal outcome occurred in 4 (18.2%) patients, 3 of them (13.6%) — due to the tumor progression, 1 (4.5%) — due to reasons not associated with tumor progression or toxicity of treatment. In the group of patients with benign tumors (n=21), all were alive during the observation period (1 month to 1.6 years). Relapses were registered in 3 (14.3%) patients. In 2 (9.5%) cases, relapses occurred in patients with fibrous dysplasia in 7–9 months. In 1 (4.8%) case, the development of recurrent angiofibroma of the nasopharynx was observed. Patients underwent re-operation. The observation period after the repeated surgery lasted for 1–11 months. **Conclusion.** The endoscopic endonasal approach for tumor removal in children with the nasal cavity and paranasal sinuses cancer with skull base metastases was developed basing on the data of modern medical research and personal clinical experience.

**Key words:** endoscopic endonasal tumor removal, rhabdomyosarcoma, esthesioneuroblastoma, children, skull base tumors.

**(For citation:** Merkulov Oleg A., Gorbunova Tatiana V., Buletov Dmitri A., Polyakov Vladimir G. Endoscopic Endonasal Approach for the Tumor Removal in Children with the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses Cancer with Skull Base Metastases. *Onkopediatria*. 2017;4(4):269–282. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1813)

Последние десятилетия ознаменовались разработкой и внедрением новых технологий с применением эндоскопической техники, а также внедрением эндоназальных эндоскопических подходов к основанию черепа. На основании анализа результатов ряда медицинских исследований отмечено, что применение эндоскопического эндоназального подхода (ЭЭП) для удаления опухолей ПН, ОНП, ОЧ у взрослых пациентов способствовало достоверному снижению количества рецидивов [3–5]. Несмотря на обнадеживающие результаты у взрослых пациентов, объем аналогичного практического опыта в педиатрической практике крайне невелик.

Отсутствие единства во взглядах на возможность и целесообразность применения ЭЭП к опухолям ПН, ОНП и ОЧ в онкопедиатрии, возрастные анатомические особенности пациентов детского возраста, так же как и малое количество существующих исследований, затрудняют создание оптимального лечебно-диагностического алгоритма с применением ЭЭП в практике детского онколога.

Целью нашего исследования было разработать оптимальный алгоритм эндоскопического эндоназального подхода к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа для этапов комплексной диагностики и лечения пациентов детского возраста.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В ходе ретроспективного исследования проведен анализ 43 историй болезни детей в возрасте 1 мес – 17 лет с подтвержденным диагнозом опухоли ПН, ОНП и ОЧ, которым проведено удаление новообразований с применением эндоскопического эндоназального подхода.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

- Доброкачественные и злокачественные опухоли околоносовых пазух у пациентов в возрасте 0–17 лет.
- Специальное лечение и удаление опухоли с применением ЭЭП как этап комплексного лечения на основании морфологической верификации злокачественной опухоли околоносовых пазух.

#### Критерии исключения

- Отказ пациента или его законных представителей от лечения в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### Условия проведения

Исследование проведено в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (далее НИИ ДОГ).

**Продолжительность исследования:** 2012–2017 гг.

## Основные принципы отбора больных, планирования удаления опухолей ПН, ОНП и ОЧ с использованием ЭЭП и послеоперационное сопровождение пациентов

В предыдущих публикациях мы обозначили принципы ЭЭП для удаления опухолей ПН, ОНП и ОЧ [6]. Наши подходы не противоречат рекомендациям Европейского документа эндоскопического менеджмента опухолей ПН, ОНП и ОЧ [7]. В настоящей работе мы хотим остановиться на технических особенностях ЭЭП к удалению опухолей у пациентов детского возраста.

### Предоперационный этап

*Обоснование выбора ЭЭП и хирургических доступов*

Перед операцией необходимо оценить общее состояние пациента и вовлеченность в процесс черепно-мозговых нервов. На основании данных МРТ с контрастным усилением изучить распространение опухоли с целью выбора оптимального хирургического доступа. Компьютернотомографическая (КТ) ангиография необходима для установления значимого источника кровоснабжения опухоли. Вовлечение сосудистых структур, таких как кавернозный синус или сонная артерия, не является абсолютным противопоказанием, но должно быть установлено до операции. При необходимости проводится селективная эмболизация и окклюзия ветвей каротидной артерии. Согласно результатам проведенного обследования формулируется клинический диагноз. Если пациент имеет морфологическое подтверждение злокачественной опухоли, то предоперационный диагностический этап, как правило, совпадает с этапным обследованием перед проведением локального контроля в сроки, установленные лечебным протоколом. В нашем исследовании предоперационная подготовка включала проведение окклюзии значимых источников кровоснабжения опухоли у больных рабдомиосаркомой (у 13/43; 30,2%) и у пациентов с гемангиоперицитомой, эстезионейробластомой и ангиофибромой носоглотки (по 1 случаю; 2,3%). Для каждого ребенка процедура была успешной. Эндоскопическое трансназальное удаление опухоли выполнялось не позднее 24 ч после проведения окклюзии, а в 2 случаях — непосредственно после ее завершения.

Выбор доступа к опухолям ПН, ОНП и ОЧ при проведении операций ЭЭП в большей степени определяется степенью вовлеченности в опухолевый процесс важных анатомических структур, в меньшей степени на выбор влияет морфология опухоли. Анатомические структуры, входящие в область резекции, определяются на основании их ориентации в сагиттальной и коронарной плоскостях.

При рабдомиосаркоме, эстезионейробластоме, менингоцеле, шванноме, хордоме, хондросаркоме, распространяющихся на крыловидную кость (кры-

ля и тело), латеральный кавернозный синус, переднюю и среднюю черепную ямки, целесообразно проводить эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли с использованием транскрыловидного и трансэтмоидального доступа.

### Интраоперационный этап

В полость носа помещают турунды с раствором оксиметазолина 0,05% сразу после интубации. Слизистая оболочка носа дополнительно инфильтрируется раствором лидокаина 2% для поддержания гемостаза.

Перед началом операции пациенты получают антибактериальную терапию. Препаратом выбора является антибиотик цефалоспоринового ряда III или IV поколения, который перекрывает флору респираторного тракта и проникает через гематоэнцефалический барьер. Введение антибиотика продолжается в послеоперационном периоде до удаления назальных тампонов.

Все эндоназальные доступы начинаются с подготовки носового коридора. Средняя носовая раковина с одной стороны подвергается частичной резекции или ампутации на ранней стадии операции, чтобы обеспечить пространство для работы эндоскопа. Для формирования широкого носового коридора важно резецировать примерно 2 см задней части носовой перегородки. Проведение резекции крючковидного отростка дает преимущества для визуализации и удаления субстрата из верхнечелюстной пазухи.

Для обеспечения непрерывной визуализации и сосудистого контроля до начала хирургических манипуляций с опухолью проводятся периодическое орошение операционной области физиологическим раствором натрия хлорида и аспирация раневого отделяемого (принцип «свободного хирургического поля»).

Широкая визуализация границ опухоли ОНП и ОЧ достигается путем удаления ее интраназального компонента. Как правило, на этом этапе проводятся септэктомия, медиальная максиллэктомия, расширенная сфеноидальная и фронтальная синусотомия (модифицированная методика Лотроп) для облегчения визуализации и доступа к питающим сосудам. Эндоскопическая визуализация верхнечелюстной артерии (*a. maxillaris*) представлена на рис. 1.

Клиновидная пазуха является отправной точкой для подходов к области, расположенной между зрительным нервом и внутренней сонной артерией. Пределы визуализации операционного поля простираются от лобной пазухи до уровня С<sub>2</sub>-позвонка в сагиттальной плоскости и от турецкого седла до яремного отверстия — в коронарной. Подход к боковым частям во многом зависит от возможности выполнения транскрыловидного и трансмаксиллярного доступа. Мы не применяем ЭП для поражений, требующих орбитальной резекции, максиллэктомии, при врастании опухоли в костные структуры или кожу.

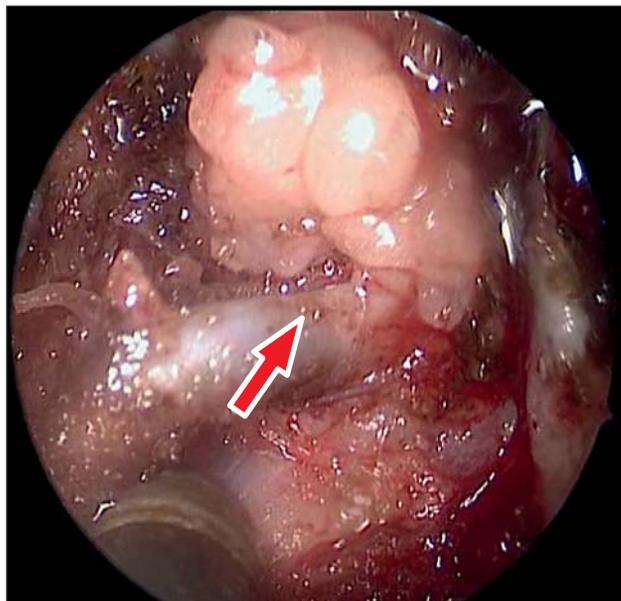


Рис. 1. Эндоскопическая визуализация *a. maxillaris* (стрелка)

Основным принципом на этапе удаления опухоли ПН, ОНП, ОЧ является стремление к блоковой резекции, а если это невозможно, то проводится фрагментирование (*debulking*) опухоли. Экстракапсулярное рассечение краев опухоли с ранней идентификацией нервных и сосудистых структур, вовлеченных в процесс, позволяет избежать интраоперационных осложнений. Макропрепарат опухоли (рабдомиосаркома) с прилегающими тканями продемонстрирован на рис. 2.

Применение навигационного оборудования потребовалось у 3/43 (6,9%) пациентов с интракраниальным распространением опухоли и тесным прилеганием к сосудистым структурам. Во всех случаях удалось провести радикальное удаление опухоли и избежать значимой кровопотери.

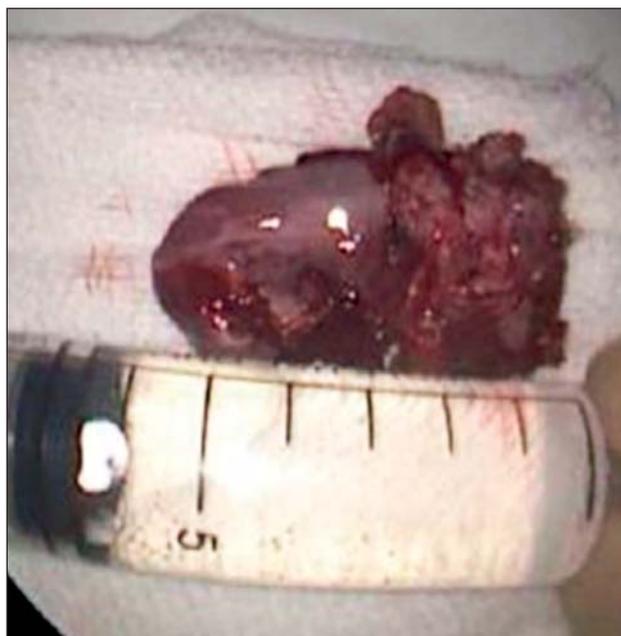


Рис. 2. Макропрепарат опухоли (рабдомиосаркома) с прилегающими тканями

### Принципы выбора хирургического инструментария

ЭЭП для удаления новообразований ПН, ОНП и ОЧ требует следующего оснащения:

- систему видеорегистрации-архивации;
- видеоаппаратуру (3D-камера и мониторы);
- приборы ирригации и аспирации;
- современные жесткие эндоскопы с фиксированным углом обзора 0° и 45°.

Стандартные хирургические инструменты не подходят для проведения эндоскопических операций. Необходимо оснастить операционную набором специальных инструментов для эндоскопической хирургии, к которым предъявляются особые требования. Все инструменты должны иметь длинные ручки и быть эргономичными, т.е. сбалансированными: данная конструкция применяется как для режущих инструментов и диссекторов (распаторы, длинные и изогнутые сверла), так и для инструментов при работе с твердой мозговой оболочкой (изогнутые в полном спектре направлений).

Для обеспечения гемостаза необходимо оснастить операционную биполярными щипцами и монополярными распаторами. Значительный вклад в безопасность и радикальность эндоскопического эндоназального удаления опухоли вносит навигационное оборудование. Навигационные системы в значительной степени расширяют возможности хирурга при работе в непосредственной близости от магистральных сосудов и крупных нервных стволов, а также повышают вероятность полного удаления опухоли за счет наложения предоперационного КТ-исследования на эндоскопическое изображение операционного поля в режиме реального времени [6].

### Принципы реконструктивного этапа операции

Необходимость проведения реконструкции основания черепа не зависит от используемого доступа. Проблема реконструкции после удаления опухолей с применением ЭЭП находится в процессе совершенствования. Критическими моментами при проведении реконструкции является закрытие дефектов твердой мозговой оболочки и источников кровотечения (обеспечение надежного гемостаза). Пластика проводится с использованием как аутоматериалов, прежде всего собственной широкой фасции бедра (*fascia lata*) пациента, 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. 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 уста-

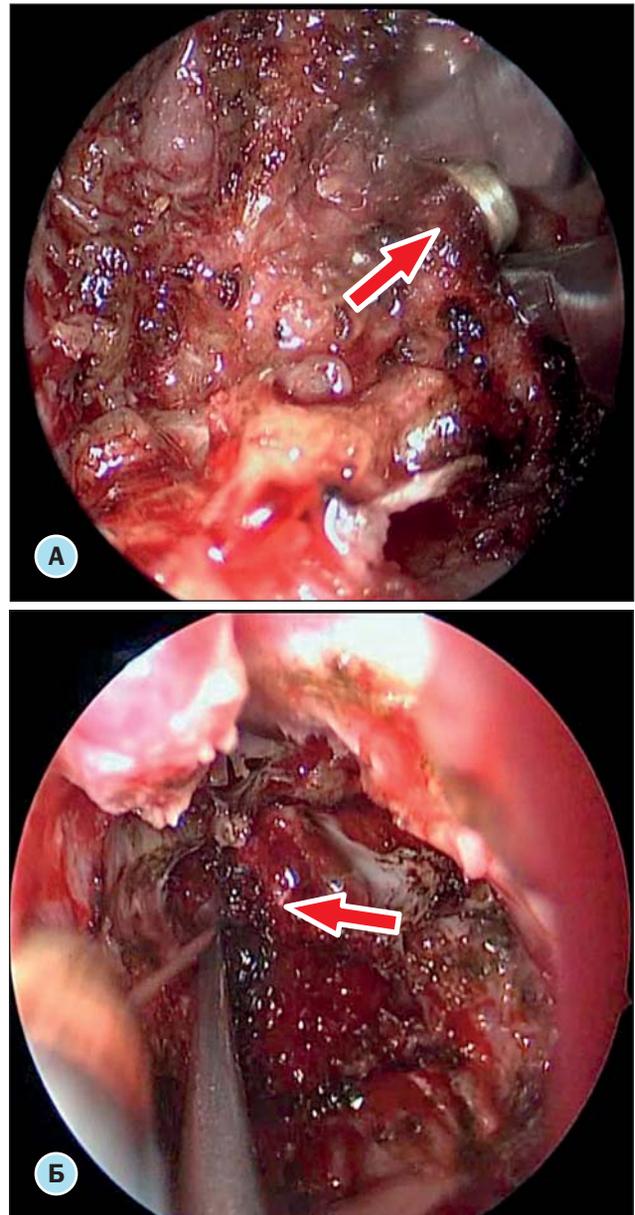


Рис. 3. Наложение клипсы на *a. maxillaris* (А, стрелка) и остановка интраоперационного кровотечения (Б, стрелка)

навливаются гемостатические тампоны. Наложение клипсы на *a. maxillaris* и остановка интраоперационного кровотечения показаны на рис. 3.

### Принципы послеоперационного сопровождения пациента

В послеоперационном периоде назначается постельный режим, проводится антибактериальная и гемостатическая терапия. Носовые тампоны обычно удаляются через 1 нед. У детей младшего возраста этот этап может потребовать проведения анестезиологического пособия. Перед процедурой осмотра полость носа орошают 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида. Эндоскопический контроль послеоперационной раны сочетают с очищением полости носа от корочек и отделяемого.

Рассасывание аутоканей и гемостатических материалов продолжается в течение первых нескольких (от 1 до 3) месяцев.

После выполнения пластики твердой мозговой оболочки пациент должен избегать чиханий, кашля, а также получать послабляющую диету по крайней мере в течение 10 дней после операции во избежание повышения внутричерепного давления. Необходимо внимательно следить за состоянием послеоперационной полости, чтобы вовремя выявить ликворею. При несвоевременном закрытии дефекта твердой мозговой оболочки возможно развитие менингита. Для контроля проводится ревизионный осмотр и, при необходимости, закрытие ликворной фистулы.

Метод дурапластики осуществляется с использованием аутологичного материала — фасции бедра. Используется широкая фасция бедра или фасция четырехглавой мышцы бедра. Фасция прокладывается интракраниально между слоями твердой мозговой оболочки и костными структурами (прокладка), затем используется для экстракраниального слоя (наложения), дополненного жировой тканью и фибриновым клеем.

Последующее наблюдение заключается:

- в ежемесячных эндоскопических обследованиях в течение первого года наблюдения;
- проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) каждые 3 мес в течение первого года наблюдения;
- эндоскопическом обследовании и МРТ — каждые 3 и 6 мес соответственно в течение второго года и каждые 6 мес после второго года наблюдения [6].

Наблюдение за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде сочетается с графиком визитов к онкологу.

### Методы регистрации исходов

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В условиях НИИ ДОГ проведено 52 оперативных вмешательства с применением ЭЭП у 43 пациентов в возрасте от 1 мес жизни до 17 лет. Средний возраст пациентов на момент проведения операции — 8,1 года. Детей раннего возраста (до 3 лет) — 8 (18,6%), 4–10 лет — 18 (41,9%), 11–15 лет — 16 (37,2%), 16–17 лет — 1 (2,3%). Процентное соотношение мальчиков (n=23) и девочек (n=20) в исследованной группе составило 53,5 и 46,5% соответственно.

Преимущественно злокачественные опухоли выявлялись у детей в возрасте от 10 до 14 лет — у 11/43 (25,6%), в группе пациентов от 11 до 15 лет — у 9/43 (20,9%), до 3 лет — у 2/43 (4,7%).

На диагностическом этапе выполнено 10/54 (18,5%) оперативных вмешательств в объеме биопсии при подозрении на злокачественную опухоль. Во всех случаях получен материал для морфологи-

ческого исследования. У 10/43 (23,3%) пациентов диагноз подтвержден на основании исследования морфологического материала, полученного при операциях без использования эндоскопических доступов, выполненных по месту жительства. Удаление опухоли с использованием ЭЭП у этих пациентов проводилось на этапах комплексного лечения, что позволило включить их в исследование. В 2 случаях (3,7%) из 54 при подозрении на рецидив заболевания удаление опухоли проведено до начала специального лечения.

### Характеристика пациентов первой группы

В первую группу вошли пациенты (22/43; 51,2%) с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли. Средний возраст пациентов составил 8,6 года. В первой группе преобладали мальчики — 15 (68,1%). Средний возраст мальчиков (8,2 года) был выше, чем у девочек (7,8 года). У большинства пациентов — 15 (68,2%) — верифицирован один из морфологических вариантов сарком, эстеziонейробластома — у 6 (27,3%), лимфома Беркитта — у 1 (4,5%).

### Пациенты с морфологически подтвержденными саркомами

В группе пациентов с морфологически подтвержденными саркомами (15/22) преобладала рабдомиосаркома — у 13/15 (86,7%), при этом эмбриональный вариант установлен в 9 (69,2%) случаях, альвеолярный — в 4 (30,8%). Всем пациентам с верифицированным диагнозом рабдомиосаркомы проведено предлечебное стадирование: у всех пациентов выявлена локализованная стадия T2bN0M0, что позволило отнести их к III клинической группе. Данные о локализации и инвазии первичной опухоли представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Локализация и распространение опухоли до начала лечения

Локализация опухоли	Частота встречаемости, %
Верхнечелюстная пазуха	100,0
Клетки решетчатого лабиринта	56,7
Клиновидная пазуха	25,9
Лобная пазуха	18,7
Полость носа	57,1
Носоглотка	17,1
Орбита	64,6
Пирамида височной кости	9,6
Подвисочная ямка	54,9
Крылонебная ямка	63,6
Интракраниальное распространение	9,0

Лечение пациентов проводилось по протоколам, утвержденным на ученом совете НИИ ДОГ. Неoadьювантная полихимиотерапия проведена всем пациентам с рабдомиосаркомой (100%). Лучевая терапия на область первичной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр в предоперационном периоде проведена 9 (69,2%) пациентам. Аdjьювантную полихимиотерапию получили 5 (38,5%) пациентов. На основании результатов морфологического исследования операционного материала в 2 случаях проведена смена линии химиотерапии. Оперативное лечение в объеме удаления опухоли как этап комплексного лечения проведено 6 (46,2%) пациентам. В послеоперационном периоде лучевая терапия проводилась 2 (15,4%) пациентам, при этом в одном случае повторно в связи с микроскопически нерадикальной операцией в СОД 36 Гр. Удаление остаточной опухоли после завершения химиолучевой терапии выполнено у 5 (38,5%) пациентов.

У одного (1/15; 6,7%) пациента после проведения биопсии с применением ЭЭП подтвержден диагноз «Гемангиоэпителиома». Ребенку проведено 3 курса полихимиотерапии с включением в схему лечения ифосфамида и доксорубина. После достижения стабилизации опухолевого процесса выполнено оперативное лечение в объеме эндоназального эндоскопического удаления опухоли. В дальнейшем проводилась лучевая терапия в СОД 55,4 Гр. У одного пациента (1/15; 6,7%) макроскопически радикальное эндоназальное эндоскопическое удаление остеосаркомы верхнечелюстной пазухи и нижней стенки орбиты проведено по поводу рецидива до начала специального лечения.

#### **Пациенты с эстезионейробластомой**

В группе эстезионейробластомы (6/22) средний возраст пациентов составил 8,5 года. Преобладали мальчики — 4 (66,7%). Стадирование опухоли проведено по двум классификационным системам. Для оценки онкологического прогноза использовалась система TNM<sup>1</sup>. Объем хирургического лечения определялся в зависимости от стадии по классификации Kadish–Morita<sup>2</sup>. У 3 пациентов подтверждена А-стадия (I стадия TNM), у 2 — С-стадия (III стадия TNM), у 1 — D-стадия (IV стадия TNM). Среди анатомических зон распространения первичной опухоли следует отметить клетки решетчатого лабиринта в 3 случаях, орбиту — в 1, крылонебную ямку — в 2. Распространение в полость черепа (в переднюю и среднюю черепные ямки) отмечено у 3 пациентов.

Химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию получили 3 пациента с III и IV стадиями забо-

левания в неoadьювантном режиме. Проведено от 6 до 10 курсов полихимиотерапии в зависимости от ответа на лечение. Положительная динамика (сокращение опухоли более 50%) после 4 курсов полихимиотерапии наблюдалась у всех пациентов. Лучевая терапия проведена в режиме 1,8–2,4 Гр/сут в течение 5 дней/нед. Облучение первичной опухоли потребовало подведения СОД 50,4 Гр. Одному пациенту проводилась химиолучевая терапия после удаления рецидивной опухоли и получения морфологического подтверждения.

По поводу эстезионейробластомы проведено 7 эндоскопических эндоназальных удалений опухоли у 6 пациентов. У одного из них была проведена повторная операция по поводу рецидива заболевания через 4,1 года после завершения специального лечения. У 3 пациентов с А-стадией по Kadish–Morita было выполнено только оперативное лечение в монорежиме.

#### **Характеристика пациентов второй группы**

Во вторую группу вошли пациенты (21/43; 48,8%), у которых на основании комплексного обследования возникло подозрение на злокачественную опухоль. В группе преобладали девочки — 13 (61,9%). Большинство пациентов были моложе 10 лет (13; 61,9%), средний возраст — 7,6 года. Средний возраст девочек был значительно меньше, чем у мальчиков, — 6,3 и 9,7 года соответственно.

Всем пациентам выполнено эндоскопическое эндоназальное удаление образования с последующим гистологическим исследованием. Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза и результаты лечения представлены в табл. 2.

#### **Основные результаты исследования**

Оценка результатов лечения проводилась отдельно в каждой группе пациентов. Мы оценивали не только непосредственные результаты проведенного хирургического лечения, но и отдаленные последствия.

Анализ непосредственных результатов основан на оценке интра- и постоперационных осложнений. Осложнений при выполнении биопсии (10/43; 23,3%) эндоскопическим эндоназальным доступом в наших наблюдениях не отмечено. Сроки начала химиотерапевтического лечения после проведения биопсии регламентировались исключительно получением результатов морфологического исследования опухоли и не зависели от течения послеоперационного периода.

1 TNM (аббревиатура от *Tumor, Nodus, Metastasis*) — международная классификация стадий злокачественных новообразований. Система TNM для классификации злокачественных новообразований разработана в период 1943–1952 гг. французским хирургом-исследователем Пьером Денуа (Pierre Denoix).  
2 S. Kadish в 1976 г. предложил для клинического использования 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 эстезионейробластоме. Через 17 лет A. Morita и соавт. дополнили клиническую классификацию и выделили в стадию D пациентов с регионарными и/или отдаленными метастазами эстезионейробластомы.

**Таблица 2.** Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза и результатов лечения

Морфологический диагноз	Число пациентов	Возраст, лет	Пол	Период наблюдения, мес	Период до развития рецидива, мес
Инвертированная папиллома	2	12,2	Ж	15	Нет
		6,3	Ж	16	Нет
Ангиофиброма	3	12,2	М	14	15*
		4,9	М	13	Нет
		1,6	М	18	Нет
Фиброзная дисплазия	4	1,6	Ж	15	9**
		13,1	Ж	9	Нет
		11,0	М	12	Нет
		8,1	Ж	11	7**
Полип	3	14,1	М	10	Нет
		6,1	Ж	13	Нет
		2,2	Ж	13	Нет
Гиперплазия лимфоидной ткани носоглотки	1	14,3	М	10	Нет
Пиоцеле	3	16,1	Ж	18	Нет
		8,4	Ж	11	Нет
		12,8	М	1	Нет
Пороки развития	5	1,2	Ж	8	Нет
		1 мес	Ж	9	Нет
		6,4	М	14	Нет
		2 мес	Ж	10	Нет
		6,1	Ж	12	Нет

*Примечание.* \* — пациент оперирован повторно в объеме удаления образования эндоскопическим трансназальным доступом; период наблюдения после повторного оперативного лечения составил 11 мес. \*\* — пациентам повторно проведено удаление новообразования эндоскопическим трансназальным доступом; период наблюдения после повторного оперативного лечения составил в обоих случаях 1 мес.

В нашем исследовании мы столкнулись с такими осложнениями, как кровотечения из венозного синуса и дефекты твердой мозговой оболочки. Реконструктивно-пластический этап проведен 8/43 (18,6%) пациентам. Данные о методиках проведения реконструктивного этапа приведены в табл. 3.

Интраоперационная кровопотеря в среднем составила 179 мл. Многослойное закрытие дефекта твердой мозговой оболочки проведено у 6/43

(14,0%) пациентов с рабдомиосаркомой и эстезио-нейробластомой с тесным прилеганием опухолей к твердой мозговой оболочке.

Среди пациентов, которым выполнялось эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли (39/43), мы не выявили ни одного случая системных или локальных инфекций, орбитальных осложнений и кровотечений в результате нераспознанной травмы сосудов. Ликворея после удаления опухоли наблюдалась на 2–4-е сут у 2 (4,6%) больных.

**Таблица 3.** Методики проведения реконструктивного этапа операций

Возраст, лет Пол	Морфологический диагноз	Локализация опухоли; размеры	Осложнение	Методика устранения дефекта
11,8 М	Остеосаркома	Малое крыло и частично тело основной кости (медиальная стенка правой орбиты); 1,4×3,7×1,7 см	Кровотечение из пещеристого синуса, кровопотеря 300 мл	Многослойная тампонада материалом Surgicel, фиксация фибриновым клеем BioGlue. В полость носа установлен тампон MeroceI
12,2 М	Ангиофиброма	Полость носа, носоглотка, основная пазуха, задние клетки решетчатого лабиринта; 5,2×3,7×5,1 см	Кровотечение из правого пещеристого синуса, кровопотеря 325 мл	Прижатие кровоточащего участка аутожиром с последующим закрытием фасциальным лоскутом, фиксацией гемостатическим материалом Surgicel и закреплением фибриновым клеем BioGlue. Для фиксации трансплантата применены раскрывающиеся тампоны MeroceI

Таблица 3. Методики проведения реконструктивного этапа операций (Окончание)

Возраст, лет Пол	Морфологический диагноз	Локализация опухоли; размеры	Осложнение	Методика устранения дефекта
15,4 М	ЭНБ	Клетки решетчатого лабиринта справа, разрушение горизонтальной (ситевидной) пластины решетчатой кости; 2,4×1,0×2,1 см	Дефект ТМО, кровопотеря 150 мл	Укрытие дефекта аутожиром, искусственная ТМО, клей BioGlue, дополнительно установлены аутолоскут и васкуляризированный назосептальный лоскут по G. Haddad и L. Bassagastegay <sup>3</sup>
16,3 Ж	ЭНБ	Передние и средние отделы клеток решетчатого лабиринта справа, распространение интракраниально через обонятельные отверстия горизонтальной пластинки решетчатой кости справа; 1,2×1,9×1,8 см	Дефект ТМО, кровопотеря 150 мл	Фасциальный лоскут расположен в костных воротах дефекта, фибриновый двухкомпонентный клей Adherus сверху, далее второй фасциальный лоскут. Материал Surgicel и тампон Meroceel, петлевой носовой тампон в правую половину полости носа. Установлен люмбальный дренаж
2,1 М	ЭНБ	Основная пазуха, передняя черепная ямка; 2,4×1,2×2,0 см	Дефект ТМО, кровопотеря 25 мл	Фасциальный лоскут установлен на коллагеновый клей. Сформирован васкуляризированный назосептальный лоскут по G. Haddad и L. Bassagastegay и уложен на фасциальный лоскут, фиксирован коллагеновым клеем BioGlue, полоски Tachocomb и тампон Meroceel. Установлен люмбальный дренаж
4,2 М	АРМС	Носоглотка, полость носа слева, клетки решетчатого лабиринта, основная и левая верхнечелюстная пазухи; 3,8×2,8×3,9 см	Дефект ТМО кровопотеря 50 мл	Укрытие дефекта аутожиром, клей BioGlue, дополнительно установлены аутолоскут и васкуляризированный назосептальный лоскут по G. Haddad и L. Bassagastegay. В полость носа установлен тампон Meroceel
6,1 Ж	ЭРМС	Тело основной кости, клиновидная пазуха, клетки решетчатого лабиринта слева; 4,0×2,6×3,3 см	Дефект ТМО, кровопотеря 150 мл	Пластика искусственной ТМО Medtronic, покрытие пластинками Tachocomb, фиксация выполнена тампонами Meroceel. Установлен люмбальный дренаж
6,3 Ж	АРМС	Полость носа справа, клетки решетчатого лабиринта справа, правые отделы лобной пазухи; 3,9×2,9×4,9 см	Дефект ТМО, кровопотеря 25 мл	Сформирован васкуляризированный назосептальный лоскут по G. Haddad и L. Bassagastegay. В полость носа установлен тампон Meroceel

Примечание. ЭНБ — эстезионеробластома, АРМС — альвеолярная рабдомиосаркома, ЭРМС — эмбриональная рабдомиосаркома, ТМО — твердая мозговая оболочка.

Диагностика осложнения основывалась на данных эндоскопического осмотра и исследовании прозрачного отделяемого из носа на содержание глюкозы. Ревизия послеоперационной раны с закрытием ликвореиной фистулы выполнялась на 5-е сут.

Отдаленные результаты лечения оценивались по показателям выживаемости, смертности и количеству рецидивов отдельно в каждой группе пациентов.

Из 22 пациентов со злокачественными опухолями (первая группа) завершили лечение 17

(77,3%), выбыл из-под наблюдения 1 (4,5%) пациент. Живы без признаков прогрессии и рецидива заболевания 17 (77,3%) пациентов. Живы после завершения лечения 12 (54,5%) пациентов, срок наблюдения — от 1 мес до 5,1 года. Рецидивы отмечены в 5 (22,7%) случаях в сроки от 1 мес до 4,2 года. Летальный исход — у 4 (18,2%) пациентов: в 3 (13,6%) случаях в связи с прогрессированием опухоли, в 1 (4,5%) случае летальный исход обусловлен причинами, не связанными с прогрессией и токсичностью лечения.

<sup>3</sup> Способ лечения ликворных фистул переднего отдела основания черепа путем эндоскопического эндоназального пластического закрытия септальным мукопериостальным лоскутом. G. Haddad и L. Bassagastegay первыми применили васкуляризованные назосептальные лоскуты при пластическом закрытии ликворных фистул основания черепа большого размера (в пределах двух анатомических зон).

Таблица 4. Результаты проведенных эндоскопических эндоназальных операций

Объем и сроки проведения операции	Количество операций	Примечания
Биопсия злокачественной опухоли (диагностический этап)	10	Морфологическое подтверждение диагноза получено во всех случаях: РМС — 8, гемангиоперицитома — 1, лимфома Беркитта — 1
Удаление ЭНБ, стадия А по Kadish–Morita (единственный метод лечения)	3	Все живы без признаков рецидива
Удаление опухоли на этапе комплексного лечения	8	РМС — 6 (из них 4 ранее оперированных в объеме биопсии), гемангиоперицитома — 1, ЭНБ — 1. Все пациенты живы
Удаление опухоли на завершающем этапе лечения (second look)	7	РМС — 5, ЭНБ — 2
Удаление злокачественной опухоли для подтверждения рецидива	2	Пациенты оперированы по поводу рецидивов остеосаркомы и ЭНБ до начала специального лечения
Удаление доброкачественного образования	21	Из них 3 рецидива: фиброзная дисплазия — 2, ангиофиброма носоглотки — 1
Удаление доброкачественной рецидивной опухоли	3	Все пациенты живы
Всего операций	54	Из них в объеме удаления опухоли — 44 операции у 39 пациентов

Примечание. РМС — рабдомиосаркома, ЭНБ — эстезионейробластома.

Во второй группе пациентов с доброкачественными опухолями (21/43) завершили лечение 100%, все живы за период наблюдения от 1 мес до 1,6 года. Рецидивы в сроки от 7 до 9 мес отмечены в 3 (14,3%) случаях: у 2 (9,5%) пациентов с фиброзной дисплазией и у 1 (4,8%) с ангиофибромой носоглотки. По поводу рецидивов проведено повторное удаление опухоли. Пациенту с рецидивом ангиофибромы носоглотки после повторного эндоскопического эндоназального удаления рецидивной опухоли проведена лучевая терапия на остаточные опухолевые ткани в СОД 50,4 Гр. Сроки наблюдения после повторных операций — от 1 мес до 1,3 года. Результаты проведенных эндоскопических эндоназальных операций представлены в табл. 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

С внедрением в клиническую практику минимально инвазивных методов хирургического лечения пациентов с опухолями ПН, ОНП и ОЧ происходит постоянное совершенствование хирургической техники. В оториноларингологии функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (FESS) стала новым стандартом для лечения воспалительных заболеваний и доброкачественных опухолей [8]. Продолжением развития эндоскопической хирургии околоносовых пазух было применение эндоскопических методов для хирургического лечения опухолей ОЧ.

На основании полученных нами результатов основным преимуществом эндоскопической тех-

ники по сравнению с другими методами является улучшение визуализации, что повышает контроль гемостаза, обеспечивает работу в труднодоступных областях ОЧ и способствует проведению радикального удаления опухоли, избегая осложнений. Другим потенциальным преимуществом ЭЭП является сохранение функциональной целостности анатомо-физиологических структур и удовлетворительный косметический эффект. Это приводит к более быстрому выздоровлению, сокращению сроков госпитализации и, в конечном счете, способствует снижению стоимости медицинской помощи.

### Обсуждение основного результата исследования

Изучение применения эндоскопической эндоназальной хирургии при опухолевых процессах у пациентов как взрослого, так и детского возраста проводилось в процессе практического использования достижений оптоволоконной и телескопической технологии. Несмотря на расширение диагностических возможностей, злокачественные опухоли ПН, ОНП и ОЧ оставались труднодоступными для хирургического лечения. Анатомические особенности околоносовых пазух и структур основания черепа в условиях опухолевой трансформации у детей препятствовали радикальному удалению новообразований с использованием ЭЭП. Таким образом, исследователи склонялись к мнению о возможности проведения лишь биопсии у детей [8, 9]. В последующие годы расширились показания для эндоскопических эндоназальных удалений злокачественных опухо-

лей у пациентов детского возраста [6, 9, 10]. На основании обобщенных данных 320 исследований и 35 сообщений, R. Rawal и соавт. отметили, что в 7,7% случаев эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли выполнялось по поводу сарком мягких тканей [11].

Положительное влияние эндоскопического эндоназального удаления опухоли при локализованных стадиях эстезионеробластомы (стадии А и В по Kadish–Morita) не вызывает сомнения и подтверждено рядом научных исследований. Сложнее обстоит ситуация при распространении эстезионеробластомы за ситовидную пластинку решетчатой кости (стадия С). В этих случаях основная роль в лечении отводится химиолучевой терапии. Однако возможность проведения эндоскопического эндоназального удаления опухоли при эстезионеробластоме в стадии С по Kadish–Morita также положительно сказывается на результатах лечения. По данным Мемориального госпиталя в Китае, уровень 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости лучше у пациентов, которым выполнено комплексное лечение, включавшее эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли: 100 и 55, 88 и 46, 66 и 31% соответственно [12]. Аналогичные результаты представляют авторы из Техасского университета, обобщившие опыт лечения 24 пациентов, в том числе 16 из них со стадией С по Kadish–Morita [13]. 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 эстезионеробластомы ( $p=0,001$ ) [14, 15].

Большинство авторов сходятся во мнении, что для достижения положительного результата в лечении опухолей околоносовых пазух необходим мультидисциплинарный подход. Согласно данным Европейского консенсуса по эндоскопическому лечению опухолей носа, околоносовых пазух и основания черепа (European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base; 2010), включившего сведения о 225 пациентах детского возраста, которым проводилось эндоскопическое эндоназальное удаление опухолей различного генеза, полное удаление опухоли достигнуто в 73–90% случаев, частота послеоперационных осложнений составила 20,5% [8]. Обобщая опыт ряда крупных исследований, выполненных в когорте пациентов детского возраста с опухолями ПН, ОНП и ОЧ, авторы установили, что общая 5-летняя выживаемость составила от 50 до 90% [16–18].

На современном этапе разработаны и успешно внедрены в клиническую практику основные принципы удаления опухоли с использованием ЭЭП. По мнению основоположника современного метода функциональной эндоскопической хирургии М.Э. Виганда, ЭЭП в настоящее время является

адекватным выбором для удаления опухолей ПН, ОНП, ОЧ, так как обеспечивает сохранение костных структур фронтобазального комплекса и предотвращает избыточную травматизацию здоровой слизистой оболочки. Автор считает, что доброкачественные опухоли ПН и ОНП должны удаляться в основном эндоскопическим путем, однако в отношении возможностей удаления злокачественных опухолей ПН, ОНП и ОЧ он склоняется к мнению о смене концепции и переходу от сверхрадикальных блоковых резекций к более тщательному исследованию тканей, окружающих опухоль, с помощью эндоскопа и интраоперационному гистологическому исследованию биоптатов с целью удаления только действительно пораженных тканей [19].

#### Ограничения исследования

Для достижения положительного результата хирургического лечения с использованием ЭЭП необходим тщательный отбор пациентов. Предоперационная подготовка включает выполнение МРТ с контрастным усилением для оценки взаимоотношений опухоли с крупными сосудами и краиниальными нервами, а также КТ-ангиографию для исключения инвазии опухоли в стенки каротидной и вертебральной артерий [20]. Несмотря на успехи эндоскопической эндоназальной хирургии, существует ряд ограничений ее применения. Критерии, лимитирующие проведение ЭЭП, меняются совместно с изменением технических возможностей [21]. К настоящему времени сформулирован ряд абсолютных и относительных ограничений к удалению опухолей с применением ЭЭП (табл. 5) [21].

#### **АЛГОРИТМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЭНДОНАЗАЛЬНОГО ПОДХОДА НА ЭТАПАХ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА ОСНОВАНИЕ ЧЕРЕПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

На основании данных современных медицинских исследований и собственного клинического опыта сформулирован алгоритм комплексной диагностики и лечения пациентов детского возраста с опухолями ПН, ОНП и ОЧ с использованием ЭЭП.

1. Основанием для проведения предложенного лечения являются локализованная стадия опухолевого процесса и доступность опухоли для эндоскопического удаления (оценка распространенности проводится на основании эндоскопического осмотра, данных МРТ с контрастным усилением, а определение вовлеченности сосудов — по данным КТ-ангиографии).
2. У пациентов с локальной распространенностью опухолевого процесса, не позволяющей выполнить радикальное удаление, проводится биопсия.

**Таблица 5.** Анатомические структуры, критическое вовлечение которых в опухолевый процесс препятствует выполнению эндоскопического эндоназального подхода [21]

Противопоказания к проведению удалений опухолей с применением эндоскопического эндоназального подхода	Критическое вовлечение атомических структур в опухолевый процесс
Абсолютные противопоказания	Кожа и мягкие ткани лица
	Твердое небо
	Скуловая кость
	Небный, скуловой, альвеолярный отросток и передняя носовая ость верхней челюсти
Относительные противопоказания	Латеральные отделы фронтального синуса
	Распространенная инфильтрация опухолью мозговой ткани
	Кавернозный синус
	Орбита
	Кости носа
	Передняя и верхнелатеральная стенка верхнечелюстной пазухи
	Носослезный канал

- При выявлении по результатам КТ-ангиографии гиперваскуляризации опухоли с целью исключения риска развития интраоперационного кровотечения не позднее чем за 24 ч до операции выполняется эмболизация и/или окклюзия питающих опухоль сосудов.
- Выбирается доступ к удалению опухоли с применением ЭЭП.
- При необходимости проводится подготовка и настройка навигационного оборудования.
- Решение о необходимости проведения операции принимается коллегиально с обязательным участием детского онколога.
- Постоянный контроль операционного поля с использованием ирригационного и аспирационного оборудования предотвращает ранения крупных сосудистых структур и твердой мозговой оболочки.
- На заключительном этапе операции обязательно выполняется реконструкция дефектов твердой мозговой оболочки и обеспечивается адекватный гемостаз.
- Профилактика инфекционных осложнений обеспечивается проведением интраоперационной антибактериальной терапии.

#### **Критерии, препятствующие проведению эндоскопических эндоназальных операций при опухолях ПН, ОНП и ОЧ**

- Тяжелый общий соматический статус пациента.
- Неудовлетворительный онкологический прогноз заболевания, обусловленный прогрессированием опухоли или появлением отдаленных метастазов даже при сохранении стабилизации в основном опухолевом очаге.
- Распространение опухоли на кожу, мягкие ткани лица и твердое небо.

#### **Критические моменты при удалении опухоли ПН, ОНП и ОЧ с применением ЭЭП**

- В хирургическую бригаду включаются оториноларинголог, нейрохирург и детский онколог.
- Выполнение радикального удаления злокачественной опухоли проводится под тщательным контролем краев резекции как эндоскопически, так и методом интраоперационной срочной биопсии.
- Повысить радикальность и безопасность операции в значительной мере помогает использование навигационного оборудования.

#### **Особенности послеоперационного периода**

- Обязательное проведение контрольного эндоскопического осмотра после удаления тампонов из полости носа с осмотром зоны постановки лоскута, закрывающего дефект твердой мозговой оболочки.
- Проведение МРТ/КТ после закрытия дефекта твердой мозговой оболочки на 2–3-е сут после операции.
- Уход за полостью носа с применением солевых физиологических растворов, местных мазевых аппликаций.
- Проведение контрольного обследования через 1 мес после операции, которое включает эндоскопический осмотр, выполнение МРТ и/или КТ околоносовых пазух, основания черепа, консультацию эндоскопического хирурга.
- Ежемесячные эндоскопические обследования и МРТ каждые 3 мес в течение первого года. Эндоскопическое обследование и МРТ — каждые 3 и 6 мес в течение второго года, соответственно, и через шестимесячные интервалы — после второго года наблюдения. Наблюдение за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде сочетается с графиком осмотров детским онкологом.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящей работе мы предприняли попытку формирования единых требований к удалению опухолей ПН, ОНП и ОЧ у детей. Дальнейшая совместная работа эндоскопических хирургов и детских онкологов будет способствовать совершенствованию алгоритма и выработки единых подходов к лечению данной категории пациентов.

Знание эндоскопической анатомии, наличие специального инструментария для эндоскопических эндоназальных операций и соблюдение онко-

логических принципов способствуют достижению радикальности операции и предотвращению тяжелых осложнений.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

**ЛИТЕРАТУРА**

- Dehdashti AR, Ganna A, Witterick I, Gentili F. Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations. *Neurosurgery*. 2009;64(4):677–687. doi: 10.1227/01.NEU.0000339121.20101.85.
- Tabaee A, Anand VK, Barrón Y, et al. Predictors of short-term outcomes following endoscopic pituitary surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):119–122. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.010.
- Carrabba G, Dehdashti AR, Gentili F. Surgery for clival lesions: open resection versus the expanded endoscopic endonasal approach. *Neurosurg Focus*. 2008;25(6):E7. doi: 10.3171/FOC.2008.25.12.E7.
- Gardner PA, Prevedello DM, Kassam AB, et al. The evolution of the endonasal approach for craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. 2008;108(5):1043–1047. doi: 10.3171/JNS/2008/108/5/1043.
- O'Malley BW Jr, Grady MS, Gabel BC, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurg Focus*. 2008;25(6):E10. doi: 10.3171/FOC.2008.25.12.E10.
- Меркулов О.А., Горбунова Т.В., Булетов Д.А., Поляков В.Г. Клиническое значение метода трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с саркомами параменингеальной локализации // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №3 — С. 214–224. [Merkulov OA, Gorbunova TV, Buletov DA, Polyakov VG. Clinical significance of transnasal endoscopic surgery in the treatment of children with localized parameningeal sarcomas. *Oncopediatrics*. 2017;4(3):214–224. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v4i3.1753.
- Меркулов О.А. Аналитическое обоснование использования эндоназальных хирургических доступов к основанию черепа в педиатрической практике // *Детская оториноларингология*. — 2012. — №2 — С. 42–44. [Merkulov OA. Analiticheskoe obosnovanie ispol'zovaniya endonazal'nykh khirurgicheskikh dostupov k osnovaniyu cherepa v pediatricheskoi praktike. *Detskaya otorinolaringologiya*. 2012;(2):42–44. (In Russ.)]
- Lund V, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010;22:1–143.
- Snyderman C, Pant H, Carrau R, et al. What are limits of endoscopic sinus surgery?: the expanded endonasal approach to the skull base. *Keio J Med*. 2009;58(3):152–160. doi: 10.2302/kjm.58.152.
- Hanna E, De Monte F, Ibrahim S, et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;135(12):1219–1224. doi: 10.1001/archoto.2009.173.
- Rawal R, Farzal Z, Federspiel J, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(3):376–386. doi: 10.1177/0194599816646968.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brockmeyer D, Gruber DP, Haller J, et al. Pediatric skull base surgery. 2. Experience and outcomes in 55 patients. *Pediatr Neurosurg*. 2003;38(1):9–15. doi: 10.1159/000067563.
- Gil Z, Patel SG, Bilsky M, et al. Complications after craniofacial resection for malignant tumors: are complication trends changing? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(2):218–223. doi: 10.1016/j.otohns.2008.10.042.
- Hanbali F, Tabrizi P, Lang FF, DeMonte F. Tumors of the skull base in children and adolescents. *J Neurosurg*. 2004;100(2 Suppl Pediatrics):169–178. doi: 10.3171/ped.2004.100.2.0169.
- Teo C, Broggi M. Surgical outcome of patients considered to have “inoperable” tumors by specialized

- pediatric neuro-oncological multidisciplinary teams. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(9):1219–1225. doi: 10.1007/s00381-010-1199-6.
19. Виганд М.Э. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа. — М.: Медицинская литература; 2010. — С. 25–265. [Vigand ME. *Endoskopicheskaya khirurgiya okolonosovykh pazukh i perednego otdela osnovaniya cherepa.* Moscow: Meditsinskaya literatura; 2010. pp. 25–265. (In Russ).]
20. Roxbury CR, Ishii M, Richmon JD, et al. Endonasal endoscopic surgery in the management of sinonasal and anterior skull base malignancies. *Head Neck Pathol.* 2016;10(1):13–22. doi: 10.1007/s12105-016-0687-8.
21. López F, Suárez V, Costales M, et al. Treatment of juvenile angiofibromas: 18-year experience of a single tertiary centre in Spain. *Rhinology.* 2012;50(1):95–103. doi: 10.4193/Rhino11.129.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Меркулов Олег Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru, **SPIN-код:** 9740-368,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

**Булетов Дмитрий Андреевич**, аспирант кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** dmitry@buletov.ru, **SPIN-код:** 5879-7851,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8559-6709>

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии 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 шоссе, д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814

С.А. Кулева, Е.Н. Имянитов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика

При опухоли Вильмса нередко выявляются генотипически-фенотипические корреляции. Детекция мутации по фенотипу дает возможность прогнозировать заболевание, индивидуализировать программу лечения с учетом всех рисков развития того или иного осложнения терапии. В статье представлены сведения об основных синдромах и генетически детерминированных заболеваниях, ассоциированных с развитием опухоли Вильмса. Высокий риск развития опухоли Вильмса (>20%) имеют пациенты с некоторыми WT1-ассоциированными синдромами (включая WAGR и Дениса–Драша), синдромом Перлмана, мозаичной перемежающейся анеуплоидией и анемией Фанкони с биаллельной BRCA2-мутацией. Умеренный риск развития нефробластомы (5–20%) отмечен в группах детей с синдромами Фрейзера, Беквита–Видемана, развившимися вследствие дисомии 11p15, и синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля. К группе низкого риска развития нефробластомы (<5%) отнесены больные с изолированной гемигипертрофией, синдромами Блума и Ли–Фраумени, врожденным гиперпаратиреозом в сочетании с опухолями челюстей, нанизмом MULIBREY и различными хромосомными абберациями. Развитие молекулярной биологии в будущем позволит разработать новые подходы к персонализированному лечению с добавлением в программы молекулярной таргетной терапии для пациентов с высоким риском рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** опухоль Вильмса, генетически детерминированные заболевания, соматические и герминальные мутации.

(Для цитирования: Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. Онкопедиатрия. 2017; 4(4):283–289. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1814)

283

Svetlana A. Kulyova, Evgeny N. Imyanitov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Wilm's Tumor: Syndrome-Based and Molecular Diagnostics

The genotype-phenotype correlations are quite often revealed in children with Wilm's tumor. Phenotype-driven mutation detection provides the opportunity to predict a disease, to define and work out personal treatment course considering all the risks of possible complications. The article presents data on the main syndromes and genetically determined diseases associated with Wilm's tumor. Patients with some WT1 associated syndromes (including WAGR and Denis–Drash), Perlman syndromes, the mosaic aneuploidy and Fanconi anemia due to biallelic BRCA2 mutation are at high risk of Wilm's tumor development (>20%). Moderate risk of nephroblastoma development (5–20%) is registered in children with Fraser syndrome, Beckwith–Wiedemann syndrome with 11p15 disomy, and Sympson–Golabi–Behmel syndrome. Patients with the isolated hemihypertrophy, Bloom syndrome, Li–Fraumeni syndrome, hyperparathyroid-jaw tumor (HPT-JT) syndromes, Mulibrey nanism, and other chromosomal aberrations seem to be at low risk for nephroblastoma (<5%). Future achievements in molecular biology will allow to develop new approaches to personalized treatment supplementing the treatment course with molecular target therapy in patients at high risk of disease recurrence.

**Key words:** Wilm's tumor, genetically determined diseases, somatic and germinal mutations.

(For citation: Kulyova Svetlana A., Imyanitov Evgeny N. Wilm's Tumor: Syndrome-Based and Molecular Diagnostics. Onkopediatria. 2017; 4(4):283–289. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1814)

## ВВЕДЕНИЕ

Первое описание нефробластомы часто связывают с именами Т. Рэйнс [1] и М. Вильмс [2]. Однако опубликованная М. Вильмсом монография «Смешанные опухоли почки» окончательно закрепила за автором приоритетное право на открытие этого заболевания, поэтому термин «опухоль Вильмса» обычно употребляется в качестве основного названия нефробластомы.

Опухоль Вильмса описана как эмбриональное новообразование, сочетающееся с врожденными аномалиями [2, 3]. В 86% случаев поражается одна почка, однако у 6% больных заболевание носит билатеральный характер, а у 8% — мультифокальный. Частота опухоли — 1 на 10 000 новорожденных [4, 5].

Морфологическая картина нефробластомы встречается в 90% случаев всех опухолевых образований почек у детей. В структуре опухолевой патологии заболевание встречается в 9% наблюдений у детей до 1 года (4-е место) и в 6% — у детей после 1 года. Более 80% опухолей выявляются в возрасте до 5 лет, средний возраст составляет 3,5 года. Число девочек несколько превалирует над числом мальчиков [4].

В норме участки метанефрогенной бластемы, формирующие секреторный аппарат почки (клубочки, извитые канальцы), должны исчезать после 36-й нед беременности, однако у 1% детей при рождении остается функционирующая часть бластемы. Эти фокусы бластемы описываются как нефрогенные остатки, которые определяются как участки с повышенным риском развития опухоли Вильмса. Судьба нефрогенных остатков двояка: они могут регрессировать или давать малигнизацию, постепенно трансформируясь в нефробластому [6].

Нефробластома нередко является одним из симптомов врожденных пороков и генетических синдромов. В начале 1970-х годов А. Knudson, используя предыдущие разработки на гене *Rb* [7], предложил две модели туморогенеза при опухоли Вильмса [8]. В первом случае имеет место развитие спорадической нефробластомы, при которой в нефробласте оба аллеля гена *WT* (*Wilms tumor*) повреждаются двумя независимыми соматическими мутациями; таким образом, происходит полная инактивация данного гена, что приводит к развитию опухоли. Мутация носит гомозиготный характер, обнаруживается только в клетках опухоли и не наследуется.

Наследственная форма нефробластомы характеризуется передачей мутированной копии гена *WT* из поколения в поколение [8]. Каждый нефробласт гетерозиготного носителя мутации уже имеет инактивированный аллель *WT*; таким образом, для развития нефробластомы достаточно всего одной соматической мутации, затрагивающей оставшуюся копию гена.

В настоящее время эта модель, оставаясь правильной по сути, представляется излишне упро-

щенной: в патогенез нефробластомы может быть вовлечено целое множество других генетических поломок [9].

Те или иные генетически детерминированные заболевания выявляются примерно у 5% детей с опухолью Вильмса — таких синдромов описано более 50 [10].

Высокий риск развития опухоли Вильмса (>20%) имеют пациенты с некоторыми *WT1*-ассоциированными синдромами (включая *WAGR* и Дениса–Драша), синдромом Перлмана, мозаичной перемежающейся анеуплоидией и анемией Фанкони с биаллельной *BRCA2*-мутацией. Умеренный риск развития нефробластомы (5–20%) отмечен в группах детей с синдромами Фрейзера и Беквита–Видемана, развившимися вследствие дисомии 11p15, и синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля. К группе низкого риска развития нефробластомы (<5%) отнесены больные с изолированной гемигипертрофией, синдромами Блума и Ли–Фраумени, врожденным гиперпаратиреозом в сочетании с опухолями челюстей, нанизмом *MULIBREY* и различными хромосомными абберациями [10].

## СИНДРОМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ОПУХОЛИ ВИЛЬМСА

### *WT1*-ассоциированные синдромы

Такие синдромы, как *WAGR* и Дениса–Драша, являются фенотипическим результатом мутации в гене *WT1*. Ген *WT1* расположен на коротком плече хромосомы 11 (11p13). Следствием этой мутации является нарушение регуляции транскрипции фактора *Pax-2*, от которого зависит дифференцировка почечного эпителия в нефрогенезе [11, 12]. Инактивация одного аллеля онкосупрессора *WT1* приводит к развитию пороков мочеполовой системы, а мутация копии гена (потеря гетерозиготности) связана с канцерогенезом. У пациентов с данным наследственным синдромом в 80% случаев развиваются опухоли, из них наиболее часто — опухоль Вильмса [13, 14].

Делеция в генах, содержащих домен «цинкового пальца», обычно приводит к ***WAGR-синдрому***, при котором опухоль Вильмса диагностируется у 50% пациентов.

Фенотипически *WAGR*-синдром проявляется опухолью Вильмса, аниридией, мальформациями мочеполовой системы и задержкой умственного развития [15].

Точковые мутации дают начало развитию **синдрома Дениса–Драша**, ассоциированного с мальформациями мочеполовой системы, псевдогермафродитизмом, а также мезангиальным склерозом почек, приводящим к почечной недостаточности в детском возрасте [16]. Потеря гетерозиготности при данном синдроме обнаруживается лишь в 10–30% опухолей, что указывает на более

сложный механизм развития нефробластомы по сравнению с моделью А. Knudson.

Поддержание правильного баланса между различными сплайсинговыми и транскрипционными изоформами белка WT1 является критическим моментом в нормальном развитии и физиологическом функционировании мочеполовой системы. При **синдроме Фрейзера** определяется мутация в сайте сплайсинга гена WT1, в результате чего нарушается соотношение сплайсинговых изоформ WT1-специфических РНК: это изменение также приводит к развитию опухоли Вильмса. Фенотипически развивается тяжелая нефропатия, у лиц мужского пола отмечается нарушение развития половых органов [17, 18].

**Семейные формы нефробластомы** встречаются с частотой 1–3%, тип наследования — ауто-сомно-доминантный с неполной (около 60%) пенетрантностью [19, 20]. Герминальная мутация гена FWT1, расположенного на хромосоме 17q21, выявляется при синдромах, включающих мультисистемные пороки развития урогенитального тракта с высоким риском развития эмбриональных опухолей (нефробластомы, гонадобластомы) [21, 22].

#### **Синдромы быстрого и гипертрофического соматического роста**

Фенотипические проявления **синдрома Беквита–Видемана** связаны с мутацией гена H19, расположенного на хромосоме 11p15.5 [23–25]. У пациентов с данным синдромом в 8% случаев развиваются опухоли, чаще всего опухоль Вильмса [26–28]. У больных нередко встречается феномен геномного импринтинга, при котором экспрессия генов осуществляется только с отцовского аллеля [26]. Такой эпигенетический процесс может быть в основе и других детских опухолей — рабдомиосарком, нейро- и гепатобластом, аденокортикальных раков.

С повышенным риском развития опухоли Вильмса нередко ассоциированы и другие синдромы, например **синдром Симпсона–Голаби–Бемеля**, который относится к X-сцепленным рецессивным заболеваниям. Основными клиническими симптомами этого синдрома являются гигантизм, непропорционально большая голова с грубыми чертами лица (гипертелоризм, эпикантус, косо расположенные глазные щели, широкая переносица и широкий нос со вздернутыми ноздрями, большой рот, большой язык с продольной бороздой, расщелина верхней губы и/или твердого неба), короткая шея; скелетные аномалии (врожденная дисплазия бедра, сколиоз, аномалии ребер и др.), изменения конечностей (синдактилии, полидактилии, брахидактилии, широкие и короткие кисти и стопы); почти в половине всех случаев выявляются пороки сердечно-сосудистой и других систем (грыжи, аномалии развития). Болеют преимущественно мальчики, девочки с поврежденным геном обычно являются бессимптомными носительницами мутиро-

ванного аллеля. При инактивации X-хромосомы с нормальным аллелем возможно развитие заболевания и у девочек. Опухоль Вильмса может развиваться как на гипертрофированной, так и на противоположной ей стороне. Ген GPC3, с которым связано развитие синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля, находится в локусе Xq26.2 [29]. В 70–85% случаев его повреждения представлены точковыми мутациями, в 15–30% — делециями одного или нескольких экзонов гена. Ген GPC3 кодирует белок, который относится к семейству глипиканов — гепарансульфатпротеогликанов, связанных с наружной поверхностью клеточной мембраны и регулирующих действие различных факторов роста. Глипикан 3 взаимодействует с инсулиноподобным фактором роста [28, 30].

**Изолированная гемигипертрофия** связана с асимметричным ростом половины тела. Распространенность этого синдрома, по данным разных авторов, варьирует от 1/13 000 до 1/86 000 детей [31]. У 20–35% детей с изолированной гипертрофией выявляется та или иная патология в 11p15. Природа развития опухоли Вильмса у таких больных, как правило, остается неясной. В единичных наблюдениях выявлены аномалии кариотипа, в частности мозаичная трисомия хромосомы 8 [32].

**Синдром Перлмана** вызывается герминальными мутациями в гене DIS3L2, расположенном в локусе 2q37. Это редкий ауто-сомно-рецессивный синдром, который характеризуется врожденной гипертрофией и некоторыми другими признаками, проявляющими сходство с синдромом Беквита–Видемана. Дети с этим синдромом рождаются с большим весом, у них часто присутствуют гипотония, органомегалии и характерные лицевые аномалии (V-образная верхняя губа, выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, широкая/плоская переносица и низко расположенные уши), почечные аномалии (нефромегалия и гидронефроз), а также задержки в психомоторном развитии [33, 34].

#### **Синдромы, предрасполагающие к развитию опухоли Вильмса**

**Синдром мозаичной перемежающейся анеуплоидии 1** — редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией гена BUB1B, расположенного на 15-й хромосоме (локус 15q15.1). BUB1B кодирует ключевой белок контрольной точки митотического веретена. Гетерозиготная мутация гена BUB1B может приводить к преждевременному расхождению хроматид. Синдром наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и не имеет фенотипических проявлений. Результатом мутации являются мозаичные анеуплоидии, по большей части трисомии и моносомии, встречающиеся во множестве различных хромосом и тканей [35, 36]. У больных отмечается существенное внутриутробное недоразвитие с микроцефалией, глазными аномалиями, дисморфизмом и множественными

разнообразными поражениями органов и тканей. Повышен риск возникновения злокачественных опухолей, в том числе рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса и лейкемии.

**Анемия Фанкони**, подгруппа D1 с биаллельной мутацией *BRCA2*. Биаллельные мутации гена *BRCA2* вызывают анемию Фанкони (подгруппа D1). Ген *BRCA2* кодирует белок BRCA2, участвующий в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности. Примерно у 20% больных анемией развивается опухоль Вильмса, чаще в виде острой миелоидной лейкемии, а в 90% случаев наблюдается недостаточность костного мозга (костный мозг перестает образовывать клетки крови). Около 60–75% пациентов рождаются с видимыми дефектами: обычно они небольшого роста, часто имеют различные нарушения структуры кожи, рук, головы, глаз, почек, ушей, а также другие отклонения в развитии [37].

**Синдром Блума** — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся задержкой роста в пре- и постнатальном периодах, повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению, гипер- и гипопигментациями. Причиной этого синдрома является мутация в гене *BLM*, расположенном на хромосоме 15q26.1 и кодирующем белок из семейства ДНК-хеликаз. Отсутствие белка *BLM* или низкая его активность приводит к увеличению количества соматических мутаций и нестабильности хромосом [38].

Аутосомно-доминантный **синдром Ли–Фраумени**, обусловленный наследственными мутациями гена-супрессора опухолевого роста *TP53*, проявляется фатально повышенным риском возникновения сарком мягких тканей и других злокачественных новообразований, включая опухоль Вильмса, остеогенные саркомы, опухоли головного мозга, лейкозы и др. [39].

**Врожденный гиперпаратиреоз в сочетании с опухолями челюстей** имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связан с наличием аденом или карцином паращитовидных желез, оссифицирующихся фибром челюстей, опухолей почек. Генетические нарушения при этом синдроме выявлены в гене *HRPT2* [40].

**Нанизм *MULIBREY*** — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелыми нарушениями роста и мягким дисморфизмом черт лица. Ген *TRIM37 (MUL)* находится на длинном плече хромосомы 17 в регионе 17q22-q23 и кодирует белок семейства цинксвязывающих белков. К настоящему времени описано 11 мутаций гена *TRIM37 (MUL)*. Для пациентов с мутацией *TRIM37 (MUL)* характерны фиброзная дисплазия трубчатых костей, сопровождаемая тяжелыми нарушениями роста, гепатомегалия, кардиопатии, желтоватые очаги на глазном дне, расширение мозговых желудочков и J-образная форма турецкого седла. У больных практически отсутствуют неврологи-

ческие проявления, однако часто наблюдается слабая мышечная гипотония и незначительная задержка психомоторного развития. Типичным признаком являются также аномалии перикарда. В крови пациентов отмечается резкое колебание уровня глюкозы и липидов с возрастом: в детском возрасте отмечается тенденция к пониженному уровню глюкозы и инсулина, а с наступлением совершеннолетия развиваются тяжелая инсулиновая резистентность и метаболический синдром [41, 42].

### Хромосомные aberrации

**Трисомия 18 (синдром Эдвардса)**. Приблизительно в 90% случаев дополнительная хромосома имеет материнское происхождение, что связано с нарушениями первой фазы мейоза. В 95% случаев выявляется полная трисомия, в оставшихся наблюдениях — мозаичная и транслокационная трисомия 18. Клинический фенотип при мозаичной трисомии 18 может очень сильно изменяться в зависимости от уровня мозаичности и спектра тканей, в клетках которых наблюдается аномальное количество хромосом. Это расстройство характеризуется развитием тяжелых психомоторных нарушений, задержкой роста, микроцефалией, микрофтальмией, аномальной формой ушей, микрогнатией или ретрогнатией, сжатием пальцев и другими врожденными пороками развития. Около 90% детей с этой патологией умирают на первом году жизни [43].

**Трисомия 13 (синдром Патау)** является редким хромосомным расстройством. У лиц с трисомией 13 тяжесть симптомов и проявлений может сильно зависеть от конкретного местоположения дублированной (трисомной) части хромосомы, а также от процента клеток, содержащих эти хромосомные аномалии. Такие аномалии могут включать в себя задержки в развитии, глубокую умственную отсталость, микрофтальмию, заячью губу, расщелину неба, неопущение яичек (крипторхизм) и полидактилию. Визуально выявляются аномалии головы и лица (микроцефалия, широкий и плоский нос, гипертелоризм, третье веко, дефекты кожи на голове и аномальные, низко посаженные уши). Дети могут также страдать от неполного развития определенных областей мозга, почек и структурных аномалий сердца. Многие дети с трисомией хромосомы 13 перестают расти и набирать вес. Также они имеют серьезные трудности с приемом пищи, их состояние характеризуется снижением мышечного тонуса и эпизодами спонтанного апноэ [44].

У пациентов с **синдром делеции 2q37** не хватает небольшой части хромосомы 22. Эта делеция происходит спонтанно у 93% больных, а у 7% пациентов наследуется от родителей. Синдром делеции 2q37 связан с целым рядом проблем, в том числе с врожденными пороками сердца, аномалиями неба, дисфункциями иммунной системы, желудочно-кишечными нарушениями, аномалиями и опу-

хоями в почках. Симптомы и проявления этого состояния чрезвычайно разнообразны, даже среди членов одной семьи [45].

Таким образом, выявлено, что нефробластома является генетически гетерогенным заболеванием, не имеющим особого цитогенетического или молекулярного маркера, строго ассоциированного с данной патологией [46].

Генетически детерминированные, а именно WT1-ассоциированные синдромы требуют особого подхода к лечебной тактике. Поскольку у пациентов с наличием этих заболеваний велика вероятность развития поздней хронической почечной недостаточности, объем оперативного вмешательства можно ограничить резекцией почки с опухолью [47]. Согласно стандартам Международного общества детской онкологии по изучению опухоли Вильмса (International Society of Paediatric Oncology Wilms' Group, SIOP Wilms' Group), пациентам с целью уменьшения опухолевой массы и последующего выполнения органосохраняющей операции целесообразно проведение предоперационной полихимиотерапии [48].

Кроме перечисленных выше локусов, инициирующих развитие опухоли Вильмса, описываются и другие аномалии генома. Сведения о потере гетерозиготности в 1p и/или 16q как о прогностически неблагоприятных молекулярных и цитогенетических маркерах уже используются в лечебной программе Национальной группы по изучению опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study Group, NWTSG) и инкорпорированы в протокол для стратификации пациентов на группы риска Онкологической детской группы по изучению опухоли Вильмса (Children's Oncology Group Wilms'

Tumor, COG) [49–51]. Однако многими авторами уже доказано, что сочетанная аномалия в 1p и 16q встречается лишь в 2,6–4,6% случаев, что лимитирует их использование [52–54]. Наоборот, увеличение локуса 1p встречается в 25% наблюдений. В Великобритании, а в последующем и в других странах Европы было доказано, что наличие этой аберрации снижает 8-летнюю выживаемость с 93 до 76% [55–57].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время пока отсутствует идеальный молекулярный и цитогенетический маркер, который позволил бы выявить пациента с неблагоприятным прогнозом, стратифицировать его в ту или иную группу риска и мониторировать его состояние.

С внедрением мультидисциплинарного подхода за последнее десятилетие отмечен рывок в лечении опухоли Вильмса, разработаны новые программы терапии, основанные на стратификации пациентов в зависимости от характера течения заболевания. Развитие молекулярной биологии, несомненно, позволит разработать принципиально новые подходы к персонализированному лечению данного заболевания с добавлением в программы молекулярной таргетной терапии для пациентов с высоким риском рецидива болезни.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms' tumor. *Ther Adv Urol*. 2014;6(4):165–176. doi: 10.1177/1756287214528023.
- Wilms M. [Die Mischgeschwülste der Niere. In: *Die Mischgeschwülste*. (In German).] Leipzig: Verlag von Arthur Georgi; 1899.
- Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(9):699–712. doi: 10.1038/nrc1696.
- Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):260–267. doi: 10.1002/pbc.20891.
- Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood renal tumors. *Br J Cancer*. 1990;62(6):1026–1030. doi: 10.1038/bjc.1990.432.
- Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1–2):1–36. doi: 10.3109/15513819009067094.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–823. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
- Knudson AG, Jr., Strong LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst*. 1972;48(2):313–324. doi: 10.1093/jnci/48.2.313.
- Hoglund M, Gisselsson D, Hansen GB, Mitelman F. Wilms tumors develop through two distinct karyotypic pathways. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;150(1):9–15. doi: 10.1016/j.cancerencyto.2003.08.017.
- Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006;43(9):705–715. doi: 10.1136/jmg.2006.041723.
- Huff V. Genotype/phenotype correlations in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(5):408–414. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199611)27:5<408::AID-MPO4>3.0.CO;2-Q.

12. Rose EA, Glaser T, Jones C, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell*. 1990;60(3):495–508. doi: 10.1016/0092-8674(90)90600-J.
13. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, et al. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A*. 2004;127A(3):249–257. doi: 10.1002/ajmg.a.30015.
14. Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V. Wilms tumor genetics: Mutations in WT1, WTX, and CTNNB1 account for only about one-third of tumors. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2008;47(6):461–470. doi: 10.1002/gcc.20553.
15. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet*. 2008;40(11):1329–1334. doi: 10.1038/ng.243.
16. Baird PN, Santos A, Groves N, et al. Constitutional mutations in the WT1 gene in patients with Denys-Drash syndrome. *Hum Mol Genet*. 1992;1(5):301–305. doi: 10.1093/hmg/1.5.301.
17. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet*. 1997;17(4):467–470. doi: 10.1038/ng1297-467.
18. Demmer L, Primack W, Loik V, et al. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(10):2215–2218.
19. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, et al. Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res*. 1998;58(7):1387–1390.
20. Rahman N, Arbour L, Tonin P, et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet*. 1996;13(4):461–463. doi: 10.1038/ng0896-461.
21. Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. An X chromosome gene, WTX, is commonly inactivated in Wilms tumor. *Science*. 2007;315(5812):642–645. doi: 10.1126/science.1137509.
22. Wegert J, Wittmann S, Leuschner I, et al. WTX Inactivation Is a Frequent, but Late Event in Wilms Tumors Without Apparent Clinical Impact. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2009;48(12):1102–1111. doi: 10.1002/gcc.20712.
23. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, et al. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):604–611. doi: 10.1086/338934.
24. Thavaraj V, Sethi A, Arya LS. Incomplete Beckwith-Wiedemann syndrome in a child with orbital rhabdomyosarcoma. *Indian Pediatr*. 2002;39(3):299–304.
25. Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, et al. Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ10T1. *Hum Mol Genet*. 2001;10(26):2989–3000. doi: 10.1093/hmg/10.26.2989.
26. Weksberg R, Squire JA. Molecular biology of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(5):462–469. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199611)27:5<462::AID-MPO13>3.0.CO;2-C.
27. Bliiek J, Gicquel C, Maas S, et al. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr*. 2004;145(6):796–799. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.007.
28. Rahman N. Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(3):227–233. doi: 10.1016/j.gde.2005.04.007.
29. Pilia G, HughesBenzie RM, MacKenzie A, et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet*. 1996;12(3):241–247. doi: 10.1038/ng0396-241.
30. Mariani S, Iughetti L, Bertorelli R, et al. Genotype/phenotype correlations of males affected by Simpson-Golabi-Behmel syndrome with GPC3 gene mutations: Patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(2):225–232. doi: 10.1515/jpem.2003.16.2.225.
31. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Norkool P. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):188–192. doi: 10.1002/mpo.2950210307.
32. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA, et al. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet*. 2005;77(5):887–891. doi: 10.1086/497540.
33. Henneveld HT, van Lingen RA, Hamel BCJ, et al. Perlman syndrome: four additional cases and review. *Am J Med Genet*. 1999;86(5):439–446. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19991029)86:5<439::aid-ajmg9>3.0.co;2-4.
34. Perlman M, Goldberg GM, Bar-Ziv J, Danovitch G. Renal hamartomas and nephroblastomatosis with fetal gigantism: a familial syndrome. *J Pediatr*. 1973;83(3):414–418. doi: 10.1016/s0022-3476(73)80264-1.
35. Hanks S, Coleman K, Reid S, et al. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in BUB1B. *Nat Genet*. 2004;36(11):1159–1161. doi: 10.1038/ng1449.
36. Matsuura S, Matsumoto Y, Morishima K, et al. Monoallelic BUB1B mutations and defective mitotic-spindle checkpoint in seven families with premature chromatid separation (PCS) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140(4):358–367. doi: 10.1002/ajmg.a.31069.
37. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet*. 2003;40(1):1–10. doi: 10.1136/jmg.40.1.1.

38. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995;83(4):655–666. doi:10.1016/0092-8674(95)90105-1.
39. Evans DG, Birch JM, Thorneycroft M, et al. Low rate of TP53 germline mutations in breast cancer/sarcoma families not fulfilling classical criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(12):941–944. doi: 10.1136/jmg.39.12.941.
40. Tan MH, Teh BT. Renal neoplasia in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Curr Mol Med*. 2004;4(8):895–897. doi: 10.2174/1566524043359719.
41. Kallijarvi J, Lahtinen U, Hamalainen R, et al. TRIM37 defective in mulibrey nanism is a novel RING finger ubiquitin E3 ligase. *Exp Cell Res*. 2005;308(1):146–155. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.04.001.
42. Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J, Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2004;41(2):92–98. doi: 10.1136/jmg.2003.014118.
43. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol*. 1989;9(4):445–457. doi: 10.3109/15513818909022365.
44. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):777–784. doi: 10.1542/peds.111.4.777.
45. Conrad B, Dewald G, Christensen E, et al. Clinical phenotype associated with terminal 2q37 deletion. *Clin Genet*. 1995;48(3):134–139. doi: 10.1111/j.1399-0004.1995.tb04073.x.
46. Scott RH, Murray A, Baskcomb L, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget*. 2012;3(3):327–335. doi: 10.18632/oncotarget.468.
47. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(2):75–80. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<75::AID-MP01>3.0.CO;2-R.
48. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr*. 2012;59(1): 247–267. doi: 10.1016/j.yapd.2012.04.001.
49. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7312–7321. doi: 10.1200/Jco.2005.01.2799.
50. Messahel B, Williams R, Ridolfi A, et al. Allele loss at 16q defines poorer prognosis Wilms tumour irrespective of treatment approach in the UKW1-3 clinical trials: a Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) study. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):819–826. doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.005.
51. Wittmann S, Zirn B, Alkassar M, et al. Loss of 11q and 16q in Wilms tumors is associated with anaplasia, tumor recurrence, and poor prognosis. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2007;46(2):163–170. doi: 10.1002/gcc.20397.
52. Lu YJ, Hing S, Williams R, et al. Chromosome 1q expression profiling and relapse in Wilms' tumour. *Lancet*. 2002;360(9330):385–386. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09596-X.
53. Szychot E, Apps J, Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014;3(1):12–24. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.09.
54. Gratias EJ, Jennings LJ, Anderson JR, et al. Gain of 1q is associated with inferior event-free and overall survival in patients with favorable histology Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2013;119(21):3887–3894. doi: 10.1002/cncr.28239.
55. Hing S, Lu YJ, Summersgill B, et al. Gain of 1q is associated with adverse outcome in favorable histology Wilms' tumors. *Am J Pathol*. 2001;158(2):393–398. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63982-X.
56. Perotti D, Spreafico F, Torri F, et al. Genomic profiling by whole-genome single nucleotide polymorphism arrays in Wilms tumor and association with relapse. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(7):644–653. doi: 10.1002/gcc.21951.
57. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(2):249–258. doi: 10.1586/14737140.6.2.249.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кулева Светлана Александровна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Адрес:** 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-10, **e-mail:** Kulevadoc@yandex.ru, **SPIN-код:** 3441-4820, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Адрес:** 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (812) 439-95-10, **e-mail:** evgeny@imyanitov.spb.ru, **SPIN-код:** 1909-7323, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

DOI: 10.15690/onco.v4i4.1815

**Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, А.П. Казанцев**Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,  
Москва, Российская Федерация

## Эндохирургия в диагностике опухолевых заболеваний у детей

В статье сообщается о возможностях использования эндохирургических методик в диагностике опухолевых заболеваний у детей. В частности, проанализированы международные данные за последние 20 лет о применении лапаро- и торакоскопии у детей с подозрением на онкологическое заболевание. Кратко изложена история развития и становления эндохирургии у детей. Обсуждаются преимущества эндохирургических методик, показания к их проведению, а также развитие возможных осложнений.

**Ключевые слова:** эндохирургия у детей, диагностическая эндохирургия, детская хирургия, детская онкология.

**(Для цитирования:** Рыбакова Д.В., Керимов П.А., Казанцев А.П. Эндохирургия в диагностике опухолевых заболеваний у детей. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4):290–293. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1815)

290

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема точной диагностики объемных образований в детской онкологии, бесспорно, актуальна. Особенно важным этапом обследования пациента является получение опухолевого материала для морфологической верификации диагноза [1].

Для решения данной проблемы до сих пор выполняют открытую биопсию посредством лапаротомного и торакотомного доступа (во многих региональных клиниках Российской Федерации данную проблему решают с помощью диагностической лапаро- и торакотомии) [2]. Информативность открытой биопсии достигает, по данным некоторых авторов, от 90 до 100% [3, 4]. Однако доступ к объекту хирургического вмешательства зани-

мает такое же время или даже большее, чем сама биопсия, при этом хирургическая травма доступа более значительна, чем травма основного этапа операции [5, 6]. С появлением эндохирургии лапаро- и торакотомные доступы стали смещаться на второй план и выполняться в исключительных случаях [7].

### ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ

История развития эндохирургических вмешательств у детей раннего возраста насчитывает более 50 лет. Первые сообщения встречаются в отечественной литературе и принадлежат хирургам общего профиля. Так, можно считать, что

**Diana V. Rybakova, Polad A. Kerimov, Anatoly P. Kazantsev**N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,  
Moscow, Russian Federation

## Endosurgery in Diagnosis of Tumor Diseases in Children

The article reports on the implementation possibilities of endosurgical techniques in the diagnosis of neoplastic diseases in children. In the literature review, the last 20 years international data on laparoscopy and thoracoscopy application in children with suspected cancer have been analyzed. The history of the development and formation of pediatric endosurgery is briefly described. The advantages of endosurgical techniques, indications for their administration, and risk of complication development are discussed.

**Key words:** endosurgery in children, diagnostic endosurgery, pediatric surgery, pediatric oncology.

**(For citation:** Rybakova Diana V., Kerimov Polad A., Kazantsev Anatoly P. Endosurgery in the Diagnosis of Tumor Diseases in Children. *Oncopediatria*, 2017;4(4):290–293. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1815)

впервые этот метод в России применил А. Аминев в 1947 г. у пациентов старше 6 лет [8]. За рубежом впервые о проведении малотравматичной операции сообщил в 1958 г. S. Zoeker, который выполнил диагностическую лапароскопию у ребенка старше 2-летнего возраста [9]. В России в 1965 г. А. Окуловым была защищена кандидатская диссертация по применению лапароскопии в детском возрасте, в которой пропагандировалось внедрение метода с диагностической целью [10]. Торакоскопию у детей начали применять в 60-х годах прошлого века и ее считали показанием при опухолях грудной полости, когда с помощью методов рентгенологического исследования установить точный диагноз не удавалось и требовалось проведение биопсии [11]. Диагностическую торакоскопию при новообразованиях грудной полости у детей применял Б. Жук [12]. В зарубежной литературе большой вклад в развитие эндохирургии у детей и создание специальных педиатрических инструментов внесли американские детские хирурги S. Gans и G. Berci. В 1973 г. они опубликовали две обзорные работы с описанием технических особенностей и опыта диагностики у детей [13, 14].

К 2000 г. зарубежные авторы стали расценивать эндохирургию, применяемую для морфологической диагностики опухолей с поражением органов и тканей грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства у детей, как альтернативу лапаротомии и торакотомии [7]. Так, в 2007 г. опубликованы данные о проведении 301 операции у 276 детей с онкопатологией [15]. У 90 пациентов были выполнены операции лапароскопическим способом, из них у 41 — лапароскопическая биопсия опухоли. В 6 случаях потребовалась конверсия в связи с возникшими осложнениями. Авторы пришли к выводу, что лапароскопическая биопсия является надежным диагностическим инструментом при опухолевом поражении брюшной полости у детей [16]. А на основании оценки пятилетнего опыта применения эндохирургии у детей со злокачественными новообразованиями установлено, что этот метод должен быть включен в комплекс диагностических методов обследования при опухолевом процессе, так как позволяет не только визуализировать опухоль, но и выполнить биопсию, оценить распространенность процесса [15]. При этом в сравнении с диагностической лапаротомией новый метод снижает риск послеоперационных осложнений, уменьшает выраженность болевого синдрома и ускоряет период восстановления [17]. Все это позволяет как можно в более короткие сроки приступить к специальному лечению — будь то химиотерапия, лучевая терапия или повторное оперативное вмешательство в радикальном объеме [17].

В обзоре С. Esposito и соавт. [18] итальянские авторы исследовали 85 детей, 63 из которых перенесли торакоскопию. В большинстве случаев торакоскопия применялась для оценки мета-

статического поражения легких и плевры. Однако 22 пациентам выполнена резекция легкого с целью диагностики очагов воспалительного характера, поскольку дети с онкопатологией имеют повышенный риск развития бактериальной и грибковой инфекции, что требует этиотропной терапии для каждого вида инфекции. Авторы показывают, что этот метод обладает высокой диагностической значимостью и незначительным количеством осложнений [18]. К тем же выводам и результатам пришли немецкие коллеги, рассматривая торакоскопическую резекцию легких как диагностическую операцию с целью верификации очагов при различных опухолях у детей [19, 20].

Так, эндохирургия стала стандартным методом диагностики и лечения в детской онкологии [21, 22]. Все чаще в обзорах литературы у зарубежных авторов делается акцент на строгом соблюдении онкологических принципов при использовании эндохирургии [22, 23]. Также отмечаются преимущества данного метода — низкая травматичность, минимальная кровопотеря, малое число осложнений в послеоперационном периоде. Тем самым сроки реабилитации становятся значительно короче, чем после открытых оперативных вмешательств. Как преимущество хирурги отмечают косметический эффект, что важно для детей [24].

Однако кроме положительных сторон метода, выделяют и недостатки — отсутствие возможности пальпации, высокую стоимость современного эндохирургического оборудования и его обслуживания, большую длительность эндохирургических операций по сравнению с традиционными открытыми вмешательствами [25].

Для детей особую роль играет введение газа в брюшную и плевральную полости, что может привести к ряду нежелательных эффектов — нарушению кровотока в венозном бассейне малого таза и брюшной полости, сдавлению легких и опасности пневмомедиастинума. Избыточная абсорбция CO<sub>2</sub> сопровождается гиперкапнией и кардиодепрессией [26].

К диагностике опухолевого поражения органов грудной и брюшной полости у детей имеется ряд показаний [27]:

- 1) биопсия различных новообразований грудной и брюшной полости:
  - медиастинальные, забрюшинные, мезентериальные лимфоузлы;
  - опухоли средостения;
  - опухоли плевры и легкого;
  - опухоли органов брюшной полости;
  - забрюшинные опухоли;
  - опухоли малого таза;
- 2) определение резектабельности опухоли: четкое соотношение с анатомическими структурами (соседними органами, сосудами; выявление диссеминации процесса);
- 3) проведение дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний (бактериальной,

грибковой природы), неопухолевой патологии с прогрессированием основного заболевания у пациента.

Противопоказания для проведения эндоскопических операций у детей такие же, как и у взрослых [27]:

- крайне тяжелое состояние пациента (нестабильность основных жизненных показателей — артериальное давление, пульс, сатурация);
- некорректируемая коагулопатия;
- непереносимость однологочной вентиляции (для торакоскопии);
- облитерация плевральной полости или выраженный спаечный процесс в брюшной полости.

Несмотря на малую травматичность таких операций и быструю реабилитацию пациентов в сравнении с открытыми вмешательствами, сохраняется риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Частота осложнений доходит до 5% [28, 29].

Выделяют осложнения, которые характерны для любых оперативных вмешательств:

- кровотечения (интра-, послеоперационные); частота ранения крупных кровеносных сосудов составляет 0,05%; кровотечения из брюшной стенки чаще связаны с ранением нижних эпигастральных сосудов — 0,05–2,5% [21];
- послеоперационные грыжи и эвентрации встречаются менее 1% и в основном у детей до двухлетнего возраста [30, 31].

Осложнения, характерные для эндохирургических вмешательств:

- ранения сосудов или органов иглой Вереща или троакаром (повреждение внутренних органов

и крупных сосудов до 0,3–0,4% в связи со «слепой» техникой введения иглы и установки первого порта) [32];

- имплантационные метастазы в местах стояния портов [33, 34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая ценность неинвазивных методов исследования опухолевой патологии у детей высока, однако, несмотря на это, диагноз может быть поставлен только на основании морфологического исследования опухолевой ткани. Решить проблему получения достаточного объема опухолевой ткани помогают малоинвазивные хирургические вмешательства — эндохирургические операции.

Лапаро- и торакоскопия выполняют важную роль в диагностике, стадировании опухолевого процесса и оценке ответа опухоли на специальное лечение при минимально агрессивном для пациента подходе. Также важно отметить, что до- и постэндохирургические осложнения отмечаются реже, чем после традиционных открытых операций.

Таким образом, актуальность внедрения минимально инвазивных хирургических вмешательств в диагностике опухолевых заболеваний у детей чрезвычайно высока.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs J. The role of minimally invasive surgery in pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(3):213–228. doi: 10.1007/s00383-015-3660-9.
2. Рачков В.Е., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Иванова Н.Н. Биопсии в онкологии и гематологии детского возраста // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2014. — Т.4. — №4 — С. 44–50. [Rachkov VE, Varfolomeeva SR, Kachanov DYU, Ivanova NN. Biopsy in pediatric oncology and hematology. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014;4(4):44–50. (In Russ).]
3. Carachi R. *The surgery of childhood tumors*. Berlin: Springer; 2008. 626 p.
4. Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung-biopsy in patients with pulmonary-infiltrates. *Ann Thorac Surg*. 1981;32(2):146–152. doi: 10.1016/s0003-4975(10)61021-1.
5. Deziel DJ. Avoiding laparoscopic complications. *Int Surg*. 1994;79(4):361–364.
6. Lawal TA, Gosemann JH, Kuebler JF, et al. Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):224–228. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2008.08.069.
7. Sandoval C, Strom K, Stringel G. Laparoscopy in the management of pediatric intraabdominal tumors. *JSLS*. 2004;8(2):115–118.
8. Аминев А.М. *Перитонеоскопия*. — Архангельск; 1947. — 40 с. [Aminev AM. *Peritoneoskopiya*. Arkhangel'sk; 1947. 40 p. (In Russ).]
9. Zoeckler SJ. Peritoneoscopy: a reevaluation. *Gastroenterology*. 1958;34(6):969–980.
10. Окулов А.Б. *Лапароскопия у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1969. — 167 с. [Okulov AB. *Laparoskopiya u detei*. [dissertation] Moscow; 1969. 167 p. (In Russ).]
11. Grundfest WS. Laparoscopic surgery — a technology in evolution. *Int Surg*. 1994;79(4):365–369.
12. Жук Б.М. *Торакоскопия в диагностике некоторых заболеваний грудной клетки (экспериментально-клиническое исследование)*: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Днепропетровск; 1968. — 22 с. [Zhuk BM. *Torakoskopiya v diagnostike nekotorykh zabolevanii grudnoi kletki (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. [dissertation abstract] Dnepropetrovsk; 1968. 22 p. (In Russ).]
13. Gans SL, Berci G. Advances in endoscopy of infants and children. *J Pediatr Surg*. 1971;6(2):199–233. doi: 10.1016/0022-3468(71)90372-1.
14. Gans SL, Berci G. Peritoneoscopy in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1973;8(3):399–405. doi: 10.1016/0022-3468(73)90110-3.

15. Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A, et al. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for pediatric malignancies. *Cancer*. 2007;109(11):2343–2348. doi: 10.1002/cncr.22696.
16. Warmann S, Fuchs J, Jesch NK, et al. A prospective study of minimally invasive techniques in pediatric surgical oncology: preliminary report. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(3):155–157. doi: 10.1002/mpo.10234.
17. Spurbeck WW, Davidoff AM, Lobe TE, et al. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):340–343.
18. Esposito C, Lima M, Mattioli G, et al. Thoracoscopic surgery in the management of pediatric malignancies: a multicentric survey of the Italian Society of Videosurgery in Infancy. *Surg Endosc*. 2007;21(10):1772–1775. doi: 10.1007/s00464-007-9246-4.
19. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, et al. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):79–87. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.008.
20. Warmann SW, Fuchs J. [Principles of oncological surgery for lung metastases in paediatric solid tumours]. *Zentralbl Chir*. 2009;134(6):537–541. doi: 10.1055/s-0029-1224727.
21. Acker SN, Bruny JL, Garrington TP, Partrick DA. Minimally invasive surgical techniques are safe in the diagnosis and treatment of pediatric malignancies. *Surg Endosc*. 2015;29(5):1203–1208. doi: 10.1007/s00464-014-3795-0.
22. Fuchs J, Schafbuch L, Ebinger M, et al. Minimally invasive surgery for pediatric tumors - current state of the art. *Front Pediatr*. 2014;2:48. doi: 10.3389/fped.2014.00048.
23. Cecchetto G, Riccipetroni G, Inserra A, et al. Minimally-invasive surgery in paediatric oncology: proposal of recommendations. *Pediatr Med Chir*. 2010;32:197–201.
24. Blinman T, Ponsky T. Pediatric minimally invasive surgery: laparoscopy and thoracoscopy in infants and children. *Pediatrics*. 2012;130(3):539–549. doi: 10.1542/peds.2011-2812.
25. Holcomb GW, Ure B. *Minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of childhood cancer*. In: Carachi R, Grosfeld J, editors. *The surgery of childhood tumors*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. pp. 671–680.
26. Bannister CF, Brosius KK, Wulkan M. The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(9):785–789. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01149.x.
27. Франтзайдес К. *Лапароскопическая и торакокопическая хирургия*. Пер. с англ. / Под ред. И.С. Осиповой. — СПб.; 2000. — 320 с. [Frantzaides K. *Laparoskopicheskaya i torakoskopicheskaya khirurgiya*. Translated from English. Ed by I.S. Osipova. St. Petersburg; 2000. 320 p. (In Russ).]
28. Shirk GJ, Johns A, Redwine DB. Complications of laparoscopic surgery: how to avoid them and how to repair them. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(4):352–359. doi: 10.1016/j.jmig.2006.03.020.
29. Oh C, Youn JK, Han JW, et al. Abdominal tumors in children: comparison between minimally invasive surgery and traditional open surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5181. doi: 10.1097/md.0000000000005181.
30. Conlon KC. Diagnostic laparoscopy. In: Fischer JE. *Mastery of surgery*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2007. pp. 251–258.
31. Adikibi BT, Mackinlay GA, Clark MC, et al. The risks of minimal access surgery in children: an aid to consent. *J Pediatr Surg*. 2012;47(3):601–605. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.12.009.
32. Iwanaka T, Kawashima H, Uchida H. The laparoscopic approach of neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(4):259–265. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2007.06.008.
33. Chui CH, Lee AC. Peritoneal metastases after laparoscopic nephron-sparing surgery for localized Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2011;46(3):e19–21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.024.
34. Metzelder M, Ure B. Port-site metastasis after laparoscopic biopsy of a posttransplant Burkitt lymphoma in a child. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(2):126–127. doi: 10.1055/s-2008-1038626.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рыбакова Диана Вячеславовна**, врач-детский хирург хирургического отделения № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** kalibrdiana@mail.ru, **SPIN-код:** 5363-8600,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0634-8166>

**Керимов Полад Акшинович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** polad73@mail.ru, **SPIN-код:** 1985-1699,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

**Казанцев Анатолий Петрович**, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** oncoanat@mail.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

DOI: 10.15690/onco.v4i4.1816

**Г.М. Волгарева<sup>1</sup>, Л.Э. Завалишина<sup>2</sup>, Т.П. Казубская<sup>1</sup>,  
А.И. Сендерович<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup>**<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

## Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев

В ходе традиционного морфологического анализа при дифференциальной диагностике между пигментным невусом и меланомой кожи нередко возникают затруднения. Использование молекулярных маркеров в дополнение к классическому гистологическому исследованию может способствовать минимизации этих затруднений при постановке правильного диагноза. В настоящей работе на образцах пигментных новообразований кожи от 4 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет была проведена проверка информативности иммуногистохимического (ИГХ) анализа ряда белков в качестве маркеров при первичной диагностике меланомы кожи у педиатрических больных. Выявлены различия между меланомой и пигментными невусами. По результатам проведенного исследования, ИГХ-тест на изученные белки может рассматриваться как адекватный подход для первичной диагностики меланомы кожи у этой категории больных.

**Ключевые слова:** невус, меланома кожи, диагностика, иммуногистохимия, дети.

(Для цитирования: Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Казубская Т.П., Сендерович А.И., Поляков В.Г. Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4):294–300. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1816)

**Galina M. Volgareva<sup>1</sup>, Larisa E. Zavalishina<sup>2</sup>, Tat'yana P. Kazubskaya<sup>1</sup>,  
Anastasiya I. Senderovich<sup>1</sup>, Vladimir G. Polyakov<sup>1, 2</sup>**<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Molecular Approaches for the Diagnostics of Pediatric Pigment Skin Malformations: Four Cases

Some difficulties are rather common in the course of traditional morphologic study when differential identification between pigment nevus and skin melanoma is conducted. To minimize these difficulties traditional histological examination can be supplemented with application of molecular markers. In the present study, the samples of pigmented skin lesions were used to assess the informative value of immunohistochemical (IHC) analysis of a number of proteins as markers in the primary diagnosis of skin melanoma in pediatric patients. Specimens of pigment skin malformations from four children aged from 3 months up to 12 years were studied. Dissimilarities were determined between melanoma and skin nevi. According to the obtained results of the conducted research, IHC-test for identified proteins can be considered as a suitable approach for primary diagnostics of skin melanoma in this category of patients.

**Key words:** nevus, skin melanoma, diagnostics, immunohistochemistry, children.

(For citation: Volgareva Galina M., Zavalishina Larisa E., Kazubskaya Tat'yana P., Senderovich Anastasiya I., Polyakov Vladimir G. Molecular Approaches for the Diagnostics of Pediatric Pigment Skin Malformations: Four Cases. *Onkopediatria*. 2017;4(4):294–300. Doi: 10.15690/onco.v4i4.1816)

## ВВЕДЕНИЕ

Пигментные новообразования кожи развиваются из меланоцитов — клеток, продуцирующих пигмент меланин. К этой группе новообразований относятся как разнообразные доброкачественные пигментные невусы, так и меланома кожи — высокозлокачественная опухоль с непредсказуемым течением, способная метастазировать лимфогенным и гематогенным путем во многие органы [1]. Интерес врачей и биологов к данной группе новообразований обусловлен в первую очередь именно необходимостью более ранней первичной диагностики меланомы кожи, поскольку это решающим образом влияет на эффективность лечения больного. Пигментные невусы рассматриваются как биологически стабильные нарушения, которые являются факультативными предшественниками меланомы кожи [2]. Существует точка зрения, согласно которой около 1/3 всех случаев меланомы кожи у детей развиваются из гигантского невуса, а еще около 20% — из невусов меньшего размера [3].

Меланома кожи у детей и подростков в России является редким заболеванием. Так, в 1990–2009 гг. заболеваемость меланомой кожи среди пациентов моложе 20 лет составила 1,99 на 1 млн населения, а среди детей в возрасте до 14 лет — 0,64 на 1 млн; смертность от меланомы кожи на 1 млн населения составила в этих возрастных группах 0,25 и 0,09 соответственно [4]. При этом, однако, установлен весьма неблагоприятный факт — высокий индекс смертности/заболеваемости для детского населения России — 12%, что в несколько раз превышает аналогичный показатель для США, Канады, Австралии и Новой Зеландии [4]. Одной из главных причин высокой смертности детского населения России от меланомы кожи авторы считают позднее выявление этой опухоли и, как следствие, запущенность опухолевого процесса. Отечественные специалисты констатировали, что в целом недоучет онкологической заболеваемости детей и подростков в России составляет не менее 20%, а уровень их смертности от злокачественных опухолей более чем на 50% превышает смертность в развитых странах [5]. Что касается меланомы кожи, то именно редкость этой опухоли у детей и подростков может служить причиной снижения бдительности дерматологов и онкологов при ее выявлении.

Морфологическое исследование является обязательным при установлении диагноза меланомы кожи [6]. Однако дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными пигментными новообразованиями кожи признается специалистами одним из наиболее сложных моментов в изучении меланомы кожи у детей [7].

Преодолению этих трудностей при диагностике меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков может способствовать использование молекулярных маркеров. Ранее при анализе дан-

ных литературы мы выяснили, что меланома кожи у этой категории пациентов представляет собой весьма гетерогенную группу опухолей [8]. При сравнении с меланомой кожи у взрослых они обнаруживают как некоторое сходство, так и существенные отличия по характеру метастазирования и выживаемости больных [9, 10]. Эти различия, вероятно, свидетельствуют о неодинаковом молекулярном фенотипе меланомы кожи у больных из разных возрастных групп, поэтому при разработке комплекса маркеров для диагностики меланомы кожи у педиатрических больных представляется допустимым использовать в качестве исходных, но требующих обязательной проверки опубликованные данные, касающиеся маркеров меланомы кожи взрослых больных, детальнее изученной, чем педиатрическая, в силу ее большей распространенности [11]. Среди прочего мы предложили включить в состав такого комплекса иммуногистохимическую (ИГХ) детекцию в меланоцитарных новообразованиях кожи белков p16<sup>INK4a</sup>, циклина D1 (белок CCND1), а также антигены гистосовместимости (Human leukocyte antigens, HLA) I класса [12].

Цель настоящей работы — проверка информативности ИГХ-анализа этих белков в качестве маркеров при первичной диагностике меланомы кожи у педиатрических больных.

Для достижения этой цели было проведено сопоставление данных, полученных при традиционном микроскопическом анализе гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином-эозином, с результатами ИГХ-анализа, а также с результатами, полученными методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescent in situ hybridization, FISH).

## ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Работа проведена на операционных материалах от 3 больных с гигантскими пигментными невусами (возраст 4; 9 и 12 лет), находившихся на лечении в 1-м микрохирургическом отделении Российской детской клинической больницы (РДКБ, Москва), а также на образце пигментного новообразования трехмесячного ребенка, наблюдавшегося в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, далее НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Данные о пациентах, участвовавших в исследовании, представлены в табл.

**Лабораторные исследования.** В лабораторных тестах использовали криоконсервированные ткани невусов и фиксированный формалином образец меланомы (парафиновый блок). Гистологические препараты для ИГХ и FISH-анализов готовили на предметных стеклах HistoBond (SMT Geraetehandel GmbH, Германия). Параллельно для верификации гистологического диагноза готовили препарат на обычном предметном стекле, который затем окрашивали гематоксилином-эозином.

Таблица. Данные о пациентах, участвовавших в исследовании

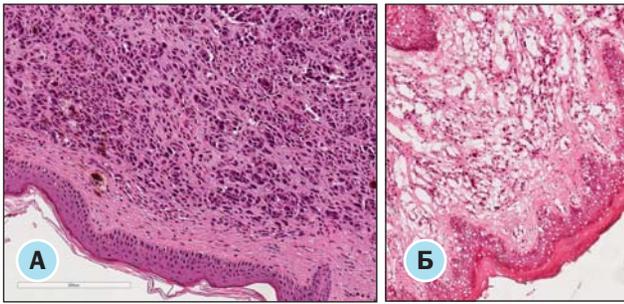
№ п/п	Возраст	Пол	Клинический диагноз	Гистологический диагноз для исследуемого образца	Примечания
1	9 лет	М	Множественные обширные пигментные невусы лица, туловища, конечностей	Гигантский врожденный невус с папилломатозным характером роста	Болен с рождения. Роста опухолей нет. Наблюдается в РДКБ с 2004 г. Удалены ранее: в 2004 — меланоформный невус лица, в 2007 — внутридермальный невус, в 2008 — врожденный пигментный невус, в 2009 — врожденный гигантский невус, в 2010 — врожденный гигантский невус с нейрофиброматозом
2	12 лет	Ж	Врожденный гигантский пигментный невус туловища, бедер	Врожденный гигантский пигментный невус кожи	Пигментные невусы с рождения. В РДКБ наблюдается с 2010 г. Проводили частичное иссечение пигментных невусов с гистологическим исследованием. В июне 2011 г. проведена фотовапоризация и криодеструкция мелких невусов
3	4 года	Ж	Гигантский пигментный невус туловища, нижних конечностей	Гигантский пигментный невус	Пигментное образование с рождения. До 1,5 лет — заметный рост образования в толщину на промежности. Наблюдается в РДКБ с 2008 г. В 2008 — термография в РОНЦ; углеводный тест положительный в области половых губ (t=2) и ягодиц. В 2009 — повторная консультация: углеводный тест в области половых губ положительный (t=2,9), в области ягодиц слабоположительный (t=0,9). В 2009 — частичное иссечение невуса половых губ с 2 сторон, пластика. В 2010 — частичное иссечение пигментного невуса в подвздошно-паховых областях справа и слева
4	3 мес	Ж	Образование багрового цвета в области лучезапястного сустава. Эпителиоидная пигментная меланома кожи на фоне врожденного пигментного невуса. Толщина узла по Бреслоу на препаратах — не менее 0,5 см (по данным МРТ — 2,6 см). Уровень инвазии по Кларку — не менее 4	Злокачественная меланома	С рождения: образование багрового цвета в области лучезапястного сустава с тенденцией к росту. После комплексного обследования — необходимость дифференцировать между дерматофибросаркомой и сосудистой мальформацией. Цитологическое исследование: опухоль из пигментной ткани, вероятнее всего, — невус с выраженной пролиферацией и атипией клеток

Для детекции белка p16<sup>INK4a</sup> использовали моноклональные антитела CINtec p16 Histology, для детекции циклина D1 — моноклональные антитела VENTANA Anti-Cyclin D1, SP4-R (оба реагента — Roche Diagnostics GmbH, Германия). Для обнаружения HLA-антигенов I класса использовали моноклональные антитела ИКО 53, полученные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [13]. ИГХ-исследование проводили на иммунопейнере Bench Mark Ultra (Ventana, США), в качестве системы визуализации использовали систему Ultra View (Ventana, США). Во всех случаях процедура окрашивания не отличалась от рекомендованной производителями антител. Учет результатов ИГХ-окрашивания проводили под микроскопом Leica DMRB (Германия) с объективом x20. При постановке FISH-теста использовали коммерческий зонд LSI RREB1/LSI CCND1/CEP6 (Vysis, Downers Grove, США), содержащий 4 цветные флуоресцентные метки: SpectrumGreen (помечен участок CCND1,

кодирующий циклин D1), SpectrumOrange (помечен участок RREB1), SpectrumGold (помечен участок MYB) и SpectrumAqua (помечен центромерный участок хромосомы 6). Подробное описание этого диагностического реагента и процедура его применения представлены нами ранее [14].

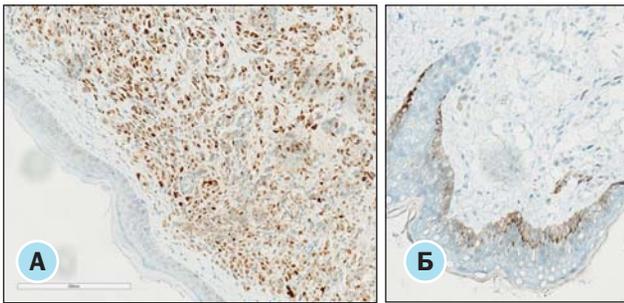
Микрофотографии одного из изученных пигментных невусов (больной № 1 в табл.), а также образца меланомы кожи (больная № 4 в табл.), полученные в ходе традиционного патоморфологического анализа, представлены на рис. 1.

Циклин D1 в образце меланомы кожи экспрессировался в подавляющем большинстве клеточных ядер (рис. 2, А). Белок p16<sup>INK4a</sup> присутствовал в цитоплазме подавляющего большинства клеток этого новообразования, однако ядерная локализация данного белка здесь оказалась весьма редкой (рис. 3, А). HLA-антигены I класса обнаруживались в большинстве ядер, а также в цитоплазме (во многих случаях), но не на мембранах клеток (рис. 4, А).



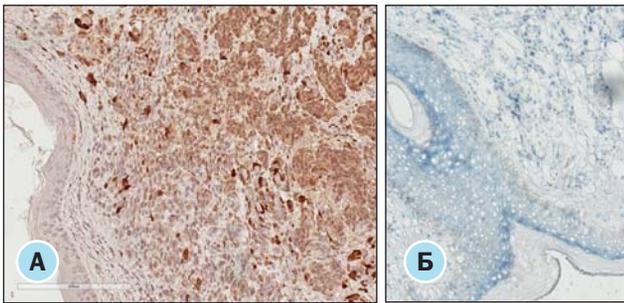
**Рис. 1.** Пигментные новообразования, окраска гематоксилином-эозином,  $\times 200$

Примечание. А — меланома, Б — гигантский врожденный невус.



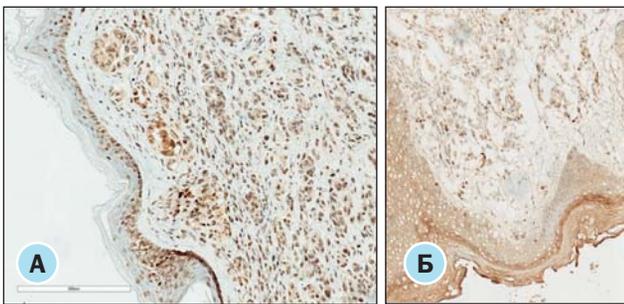
**Рис. 2.** Пигментные новообразования, иммуногистохимическая реакция с антителами к циклину D1,  $\times 200$

Примечание. А — меланома, Б — гигантский врожденный невус.



**Рис. 3.** Пигментные новообразования, иммуногистохимическая реакция с антителами к белку p16<sup>INK4a</sup>,  $\times 200$

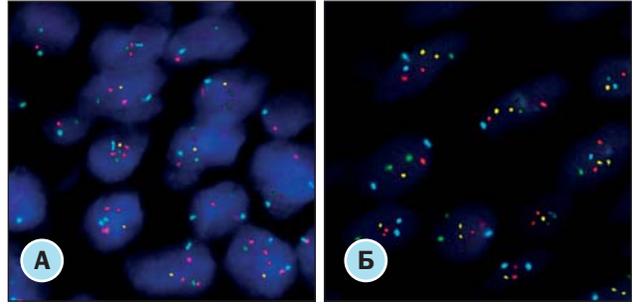
Примечание. А — меланома, Б — гигантский врожденный невус.



**Рис. 4.** Пигментные новообразования, иммуногистохимическая реакция с антителами к HLA-антигенам I класса,  $\times 200$

Примечание. А — меланома, Б — гигантский врожденный невус.

Во всех образцах невусов (больные №№ 1, 2, 3 в табл.) характер экспрессии трех изучаемых белков оказался сходным: на рис. 2–4 (Б) представлены типичные картины (препараты из невуса больного № 1). Ядерная экспрессия циклина D1



**Рис. 5.** Пигментные новообразования, FISH с зондом LSI RREB1/LSI CCND1/CEP6,  $\times 200$

Примечание. А — меланома, Б — гигантский врожденный невус.

имела место в единичных ядрах (см. рис. 2, Б). Белок p16<sup>INK4a</sup> практически отсутствовал во всех клетках новообразования (см. рис. 3, Б). HLA-антигены I класса в части клеток этих пигментных невусов присутствовали на клеточных мембранах (см. рис. 4, Б).

В результате проведенного FISH-исследования, результаты которого оценивали по критериям, приведенным ранее [14], выявлены генетические нарушения в образце меланомы кожи, отсутствовавшие или встречавшиеся крайне редко в пигментных невусах (рис. 5). В препаратах меланомы кожи была обнаружена амплификация гена *RREB1* в 87% клеток опухоли, при этом в образцах невусов данное нарушение мы отмечали в среднем в 7% клеток. Амплификация гена *MYB* отмечалась в 45% клеток меланомы и была обнаружена в единичных клетках одного образца невуса (в 2 образцах невусов амплификация гена *MYB* отсутствовала). В образце меланомы мы обнаружили амплификацию гена *CCND1* в 70% опухолевых клеток и потерю этого маркера — в 20%. Количественные нарушения по гену *CCND1* наблюдались только в единичных клетках всех образцов пигментных невусов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Аргументы в пользу вероятной целесообразности включения ИГХ-тестов на белок p16<sup>INK4a</sup>, циклин D1 и HLA-антигены I класса в комплекс методов для первичной диагностики меланомы кожи у детей и подростков мы представили ранее [12]. Результаты настоящей работы оказались в значительной степени ожидаемыми.

Так, белок p16<sup>INK4a</sup> — супрессор опухолевого роста — является ингибитором циклин-D-зависимых киназ; он принадлежит семейству INK-белков, функция которых заключается в задержке клетки в G1-стадии клеточного цикла, эту функцию данные белки реализуют в ядре клетки [15–17]. Согласно полученным нами результатам, p16<sup>INK4a</sup> был представлен в цитоплазме подавляющего большинства клеток меланомы кожи, однако в ядрах меланомы белок, как правило, не обнаруживался. Что касается невусов, то в этих образцах p16<sup>INK4a</sup> практически не экспресси-

ровался ни в ядрах, ни в цитоплазме клеток. По-видимому, в последнем случае функцию ингибиторов циклин-D-зависимых киназ осуществляют другие белки-ингибиторы семейства INK. Ранее данные, свидетельствующие о возможности использования p16<sup>INK4a</sup> при первичной диагностике меланомы кожи у взрослых больных, сообщали V. Gray-Schopfer и соавт. [18].

Циклин D1 является активатором циклин-D-зависимых киназ: после воссоединения с молекулами этих киназ он содействует продвижению клетки из стадии G1 в стадию S клеточного цикла. Как и p16<sup>INK4a</sup>, циклин D1 реализует свою активность в ядре клетки, но в противоположность p16<sup>INK4a</sup> является протоонкогеном [19]. Неоднократно сообщалось об увеличении числа копий гена, кодирующего данный белок, в клетках меланомы кожи взрослых больных [20, 21]; увеличение содержания этого белка в клетках меланомы позволило J. Oba и соавт. отличать ее от невусов [22]. В связи с этим отмеченная нами методом FISH амплификация гена *CCND1* в большинстве клеток меланомы, отсутствовавшая в невусах, а также выраженная экспрессия циклина D1 в ядрах меланомы и многократно более слабая в ядрах пигментных невусов также явились ожидаемыми результатами.

HLA-антигены I класса в норме экспрессируются на поверхности многих типов клеток, а нарушения их, обусловленные различными механизмами, играют важную роль в процессе «ускользания» опухоли от иммунологического надзора организма [23, 24]. Несмотря на то, что единой тенденции в изменении характера экспрессии этих белков на мембранах клеток пигментных новообразований кожи до настоящего времени не установлено, ряд авторов сообщали о существовании корреляций между их присутствием на мембранах и степенью атипичности клеток невусов, а также между их присутствием на мембранах и длительностью безрецидивного периода с выживаемостью больных меланомой кожи [25–27]. Полученные нами данные не противоречат мнению о том, что иммуногистохимический тест на HLA-антигены I класса может быть полезен в диагностике меланомы кожи у детей: нами зарегистрировано полное отсутствие этих антигенов на мембранах клеток меланомы, тогда как во всех трех пигментных невусах они частично присутствовали на поверхности клеток. Цитоплазматическая локализация HLA-антигенов I класса во многих клетках всех четырех пигментных новообразований при нередком отсутствии этих молекул на клеточных мембранах, вероятно, свидетельствует о продолжающемся синтезе этих молекул, сопровождаемом какими-то нарушениями их мембранной экспрессии. Согласно полученным нами результатам, эти нарушения могут начинаться в невусах и усиливаются в клетках меланомы.

В целом результаты FISH и традиционного гистологического анализа хорошо коррелируют с данными по экспрессии исследованных нами белков, полученными методом ИГХ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании 4 образцов пигментных новообразований кожи у детей методом ИГХ-окрашивания на белок p16<sup>INK4a</sup>, циклин D1 и HLA-антигены I класса получены результаты, ставшие основанием к продолжению работы в данном направлении для определения целесообразности включения этого метода в диагностический комплекс в случае подозрения на меланому.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность:

канд. мед. наук **А.В. Быстрову**, зав. 1-м микрохирургическим отделением ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, а также врачу этого отделения **Е.Ю. Соболевой** за предоставленные операционные материалы и данные из историй болезни;

**Г.С. Васильевой** и **И.А. Минееву**, патологоанатомам ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, а также канд. мед. наук **Я.В. Вишневской** и докт. мед. наук **О.П. Близнюкову**, научным сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за выполнение морфологических исследований опухолевых образцов;

канд. биол. наук **О.С. Буровой**, старшему научному сотруднику лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭдиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за предоставление моноклональных антител ИКО 53;

канд. биол. наук **И.В. Ботезату**, научному сотруднику лаборатории молекулярной эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за постановку ИГХ-тестов;

докт. мед. наук **Ю.Ю. Андреевой**, профессору кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, за консультации по морфологическому анализу при постановке ИГХ- и FISH-тестов, а также за участие в обсуждении рукописи;

докт. мед. наук, проф., акад. РАН **Г.А. Франку**, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, за прочтение рукописи, обсуждение полученных данных и высказанные критические замечания.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sekulic A, Haluska P Jr, Miller AJ, et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(7):825–846. doi: 10.4065/83.7.825.
2. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(1):51–65. doi: 10.1056/NEJMra052166.
3. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol.* 2009;27(6):529–536. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.011.
4. Мень Т.Х., Дорошенко М.Б., Алиев М.Д. Злокачественная меланома кожи у детей и подростков в России: популяционное эпидемиологическое исследование // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* — 2011. — №2 — С. 55–60. [Men TKh, Doroshenko MB, Aliev MD. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Russia: population-based epidemiological study. *Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin.* 2011;(2):55–60. (In Russ).]
5. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции // *Российский онкологический журнал.* — 2015. — Т. 20. — №2 — С. 43–47. [Men' TKh, Rykov MYu, Polyakov VG. Malignancies in children in Russia: trends and highlights. *Russian journal of oncology.* 2015;20(2):43–47. (In Russ).]
6. Вишневская Я.В., Машенкина Я.А., Сендерович А.И., и др. Современная морфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи // *Вестник Московского Онкологического Общества.* — 2011. — №9 — С. 2–4. [Vishnevskaya JaB, Mashenkina YaA, Senderovich AI, et al. Current status in pathology, immunohistochemistry, molecular-genetic aspects of melanoma. *Proceedings of the Moscow Cancer Society.* 2011;(9):2–4. (In Russ).]
7. Wechsler J, Bastuji-Garin S, Spatz A, et al. Reliability of the histopathologic diagnosis of malignant melanoma in childhood. *Arch Dermatol.* 2002;138(5):625–628. doi: 10.1001/archderm.138.5.625.
8. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:239–271. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104658.
9. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma — a case-matched controlled analysis. *Cancer.* 2007;110(3):614–624. doi: 10.1002/cncr.22818.
10. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer.* 2013;119(22):4012–4019. doi: 10.1002/cncr.28289.
11. Давыдов М.М., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. // *Евразийский онкологический журнал.* — 2017. — Т. 5. — №2 — С. 298–317. [Davydov MM, Akxel' EM. Standardized indicators of the oncological epidemiological situation in 2015. *Eurasian journal of oncology.* 2017;5(2):298–317. (In Russ).]
12. Волгарева Г.М., Лебедева А.В., Поляков В.Г. Пигментные новообразования кожи у детей и подростков: в поисках диагностических маркеров меланомы кожи // *Онкопедиатрия.* — 2016. — Т. 3. — №1 — С. 16–23. [Volgareva GM, Lebedeva AV, Polyakov VG. Pigment cell skin neoplasms in children and adolescents: searching skin melanoma diagnostic markers. *Oncopediatrics.* 2016;3(1):16–23. (In Russ).] doi: 10.15690/nco.v3i1.1525.
13. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. — М.: Медицина; 1997. — С. 110–112. [Baryshnikov AYu, Tonevitskii AG. *Monoklonal'nye antitela v laboratorii i klinike.* Moscow: Meditsina; 1997. pp. 110–112. (In Russ).]
14. Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Молекулярно-биологические подходы к дифференциальной диагностике меланомы кожи // *Архив патологии.* — 2009. — Т. 71. — №5 — С. 23–27. [Ryazantseva AA, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Frank GA. Molekulyarno-biologicheskie podkhody k differentsial'noi diagnostike melanomy kozhi. *Arkh Patol.* 2009;71(5):23–27. (In Russ).]
15. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature.* 1993;366(6456):704–707. doi: 10.1038/366704a0.
16. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13(12):1501–1512. doi: 10.1101/gad.13.12.1501.
17. Sharpless NE. INK4a/ARF: a multifunctional tumor suppressor locus. *Mutat Res.* 2005;576(1–2):22–38. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.08.021.
18. Gray-Schopfer VC, Cheong SC, Chong H, et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? *Br J Cancer.* 2006;95(4):496–505. doi: 10.1038/sj.bjc.6603283.
19. Sherr CJ. D-type cyclins. *Trends Biochem Sci.* 1995;20(5):187–190. doi: 10.1016/S0968-0004(00)89005-2.
20. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, et al. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.* 1998;58(10):2170–2175.
21. Gerami P, Jewell SS, Pouryazdanparast P, et al. Copy number gains in 11q13 and 8q24 [corrected] are highly linked to prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Mol Diagn.* 2011;13(3):352–358. doi: 10.1016/j.jmoldx.2011.01.011.
22. Oba J, Nakahara T, Abe T, et al. Expression of c-Kit, p-ERK and cyclin D1 in malignant melanoma: an immunohistochemical study and analysis of prognostic value. *J Dermatol Sci.* 2011;62(2):116–123. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.02.011.

23. Garrido F, Cabrera T, Aptsiauri N. «Hard» and «soft» lesions underlying the HLA Class I alterations in cancer cells: implications for immunotherapy. *Int J Cancer*. 2010;127(2):249–256. doi: 10.1002/ijc.25270.
24. del Campo AB, Kyte JA, Carretero J, et al. Immune escape of cancer cells with beta2-microglobulin loss over the course of metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 2014;134(1):102–113. doi: 10.1002/ijc.28338.
25. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen and NK cell activating ligand expression in malignant cells: a story of loss or acquisition. *Semin Immunopathol*. 2011;33(4):321–334. doi: 10.1007/s00281-011-0270-z.
26. Carretero R, Wang E, Rodriguez AI, et al. Regression of melanoma metastases after immunotherapy is associated with activation of antigen presentation and interferon-mediated rejection genes. *Int J Cancer*. 2012;131(2):387–395. doi: 10.1002/ijc.26471.
27. Ruitter DJ, Bhan AK, Harrist TJ, et al. Major histocompatibility antigens and mononuclear inflammatory infiltrate in benign nevocytic proliferations and malignant melanoma. *J Immunol*. 1982;129(6):2808–2815.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Волгарева Галина Михайловна**, доктор биологических наук, доцент по кафедре медицинской генетики (звание, присужденное ВАК РФ), ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

**Адрес:** 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-13-35,

**e-mail:** galina.volgareva@ronc.ru, **SPIN-код:** 5151-9032, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

**Завалишина Лариса Эдуардовна**, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО

**Адрес:** 125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 16, **тел.:** +7 (495) 946-01-44,

**e-mail:** pat.rmapo@gmail.com, **SPIN-код:** 8780-4851, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

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

**Адрес:** 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-26-85,

**e-mail:** kazubskaya@yahoo.com, **тел.:** +7 (499) 324-26-85, **SPIN-код:** 5224-5820,

**ORCID:** <http://orcid.org/000-0001-5856-0017>

**Сендерович Анастасия Ильинична**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

**Адрес:** 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-17-49,

**e-mail:** a.senderovich@mail.ru, **SPIN-код:** 4602-7378, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2213-5785>

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Адрес:** 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-44-88, **e-mail:** vgp-04@mail.ru,

**SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

## Рабочая поездка в Архангельск

5–6 сентября 2017 г. состоялась рабочая поездка исполнительного директора общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов» М.Ю. Рыкова в Архангельск.

В ходе совещания с Министром здравоохранения Архангельской области А.А. Карпуновым, главным внештатным детским специалистом онкологом Министерства здравоохранения Архангельской области И.А. Турабовым и директором проекта «Галенос» М.А. Кауфманом принято решение о внедрении в клиническую практику электронной базы данных детей со злокачественными заболеваниями в условиях онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (АОДКБ).

Архангельская область выбрана одним из пилотных регионов для клинической апробации разработанной ООО «ТехЛАБ» электронной базы данных «Галенос», призванной устранить существующие дефекты статистических показателей и обладающей широкими функциональными возможностями, которые открывают новые перспективы для федеральных и региональных медицинских организаций, а также для пациентов и их законных представителей: учет пациентов с указанием диагноза, даты первичного обращения к врачу, даты верификации диагноза, каталогических данных; анализ полученного ранее лечения и критериев оценки качества лечения; рекомендации по дальнейшему лечению; информация о доступности коек и количестве пациентов в медицинских организациях; возможность запрашивать и получать консультации в научно-исследовательских институтах федерального подчинения; доступ пациента (законных представителей) к плану лечения, включая график приема лекарственных средств и возможности дальнейшей маршрутизации.

М.А. Кауфман провел для врачей АОДКБ обучающий семинар по использованию базы данных:



Слева направо: А.А. Карпунов, И.А. Турабов, М.Ю. Рыков, Д.И. Коротков (компания «Фармлайн»), М.А. Кауфман

специалисты клиники отметили удобство использования системы и простоту интерфейса.

Электронная база детей с онкологическими заболеваниями внедрена также в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Отчет о результатах внедрения электронной базы «Галенос» в пилотных учреждениях читайте в следующем номере нашего журнала.

Исполнительный директор РОДО  
**М.Ю. Рыков**

## Валентин Иванович Лебедев



**17** октября 2017 г. исполнилось 85 лет сподвижнику и другу основателя детской онкологии Л.А. Дурнова, выдающемуся детскому хирургу, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору

Валентину Ивановичу Лебедеву.

Трудовая деятельность Валентина Ивановича началась в должности хирурга на Крайнем Севере после окончания в 1957 г. 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1960 г. он работал детским хирургом в Морозовской больнице (Москва), в которой в 1962 г. было создано первое в нашей стране отделение детской онкологии (руководитель — Л.А. Дурнов). Там же началась деятельность Валентина Ивановича и как детского онколога. Он стоял у истоков нового направления — хирургии детей с онкологическими заболеваниями — и вырос до ведущего специалиста в области детской онкологии, высококвалифицированного врача, способного проводить наиболее сложные хирургические вмешательства у детей с опухолями различной локализации. Особое внимание Валентин Иванович уделял проблемам разработки оперативного лечения и оперативных доступов при основных злокачественных опухолях у детей — нефробластомах, нейробластомах, опухолях мягких тканей. Им разработана методика оперативного лечения двусторонней нефробластомы, определена тактика хирургического лечения гепатобластомы, герминогенных опухолей крестцово-копчиковой области и гонадной локализа-

ции. Диапазон его научных интересов в детской онкологии многогранен, они нашли свое отражение в диссертационных работах — кандидатской на тему «Нейрогенные опухоли забрюшинного пространства у детей» (1972) и докторской «Лечение нефробластомы» (1986). Валентин Иванович — автор более 300 печатных работ и 6 монографий.

С 1976 до 2005 г. В.И. Лебедев был бессменным руководителем торакоабдоминального отделения и руководителем отдела общей онкологии института. С 2005 по 2016 г. занимал должность ведущего научного сотрудника отделения опухолей торакоабдоминальной локализации. В 1997 г. ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Дорогой Валентин Иванович! Более полувека Ваша жизнь была связана с детской онкологией. Без Вас — пионера и одного из основателей детской онкологии в нашей стране — невозможно было бы становление ее как науки, позволившей помочь огромному количеству детей с ранее неизлечимыми заболеваниями. Ваши умелые и добрые руки подарили Вашим многочисленным пациентам Жизнь и Веру в будущее. Многие Ваши ученики работают в различных регионах нашей Родины и с благодарностью вспоминают время, проведенное с Вами — замечательным человеком, Учителем и Великолепным Хирургом.

*Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра детской онкологии ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, редакция журнала «Онкопедиатрия», коллеги и друзья сердечно поздравляют Валентина Ивановича со славным юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и долгих лет жизни!*

## СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2017 ГОДУ

— №1, 2017 —

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

*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**

*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

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

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

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

**Метод трансанального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионеробластомой**

*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**

303

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ю.И. Ключагина, З.А. Соколова, М.А. Барышникова*

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

*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**

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

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

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Е.И. Кузнецова, Н.Л. Горбачевская*

**Индивидуальный сравнительный анализ ЭЭГ детей с лимфоидными опухолями в оценке нейротоксичности**

### ЮБИЛЕИ

**Лидия Алексеевна Махонова**

**Александр Григорьевич Румянцев**

**Программа секции по детской онкологии в рамках IX Съезда онкологов России 15 июня 2017 г.**

— №2, 2017 —

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

*М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, И.А. Купеева, Л.В. Караваева, В.Г. Поляков*

**Совершенствование организационно-методических подходов**

**к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

**Прогнозирование клинического исхода и антиангиогенная терапия**

**у пациентов детского возраста с неметастатическими формами саркомы Юинга**

*Е.И. Кузнецова, Н.Л. Горбачевская*

**Биоэлектрическая активность головного мозга и функциональное состояние сосудов мозга у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей**

*М.Ю. Рыков, А.А. Петраш, Т.Х. Мень*

**Системы венозного доступа как индикаторы качества оказания медицинской помощи: сравнительный анализ центральных катетеров, вводимых через периферическую вену, и имплантируемых венозных порт-систем**

*А.В. Хижников, А.П. Казанцев*

**Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*М.В. Тихонова, Д.В. Литвинов, А.И. Карачунский, В.И. Поспелов, А.Г. Румянцев*

**Биологическое значение экзосом опухолевых клеток**

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Д.В. Рыбакова, М.М. Давыдов, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, Н.В. Матинян*

**Рак желудка у пациента 16 лет: описание клинического случая**

## ЮБИЛЕИ

**Иван Александрович Турабов**

304

— №3, 2017 —

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

*М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, В.Г. Поляков*

**Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*М.Ю. Рыков, В.В. Щукин, А.А. Петраш, И.А. Турабов*

**Системы венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: анализ результатов установки и эксплуатации в медицинских организациях второго и третьего Б уровней**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Т.Т. Валиев, Н.А. Гусева, К.Д. Соложенцева*

**Клиническая характеристика и дифференциальная диагностика классических паранеопластических неврологических синдромов при лимфомах**

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Р.С. Исмаил-заде, Р.Н. Меликов, Ю.Н. Мамедов, И.А. Гасанов,*

*С.Т. Эйбатов, А.Ф. Юсифов, Э.Я. Алиев, Х.К. Дуньямалиев*

**Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы у детей**

*А.В. Родичев, О.В. Щербакова, И.А. Турабов, Н.В. Марков,*

*П.М. Богатырёв, В.В. Волков, А.А. Логваль*

**Травматический разрыв опухоли Вильмса**

**(редкое клиническое наблюдение в практике детского хирурга)**

## ОБМЕН ОПЫТОМ

*Л.А. Мартынов, А.В. Сотников, О.А. Меркулов, Н.В. Матинян, Д.А. Булетов*

**Анестезиологическое обеспечение эндоскопических эндоназальных операций в детской онкологии**

*О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, Д.А. Булетов, В.Г. Поляков*

**Клиническое значение метода трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с саркомами параназальной локализации**

## ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.  
Секция для детских онкологов в рамках XXI Российского онкологического конгресса

— №4, 2017 —

## КОЛОНКА РЕДАКТОРА

*В.Г. Поляков*

**Поздравление с Новым годом!**

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

*М.Ю. Рыков*

**Смертность детей от злокачественных новообразований  
в Российской Федерации**

## ЛЕКЦИЯ

*В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, И.А. Железнякова, О.А. Сухоруких,  
Г.Р. Хачатрян, Ж.А. Галеева, В.В. Власов, Д.В. Лукьянцева, В.К. Федяева, М.Ю. Рыков*

**Клинические рекомендации как инструмент повышения качества  
медицинской помощи**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

**Уровень экспрессии факторов ангиогенеза в ткани сарком  
и незлокачественных образований у пациентов детского возраста:  
результаты одномоментного исследования**

*О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, Д.А. Булетов, В.Г. Поляков*

**Эндоскопический эндоназальный подход к удалению опухолей полости носа  
и околоносовых пазух с распространением на основание черепа у детей**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*С.А. Кулева, Е.Н. Имянитов*

**Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика**

*Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, А.П. Казанцев*

**Эндохирургия в диагностике опухолевых заболеваний у детей:  
обзор литературы**

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Г.М. Волгарева, Л.Э. Завалишина, Т.П. Казубская, А.И. Сендерович, В.Г. Поляков*

**Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей:  
описание четырех случаев**

## ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

**Рабочая поездка в Архангельск**

## ЮБИЛЕИ

**Валентин Иванович Лебедев**

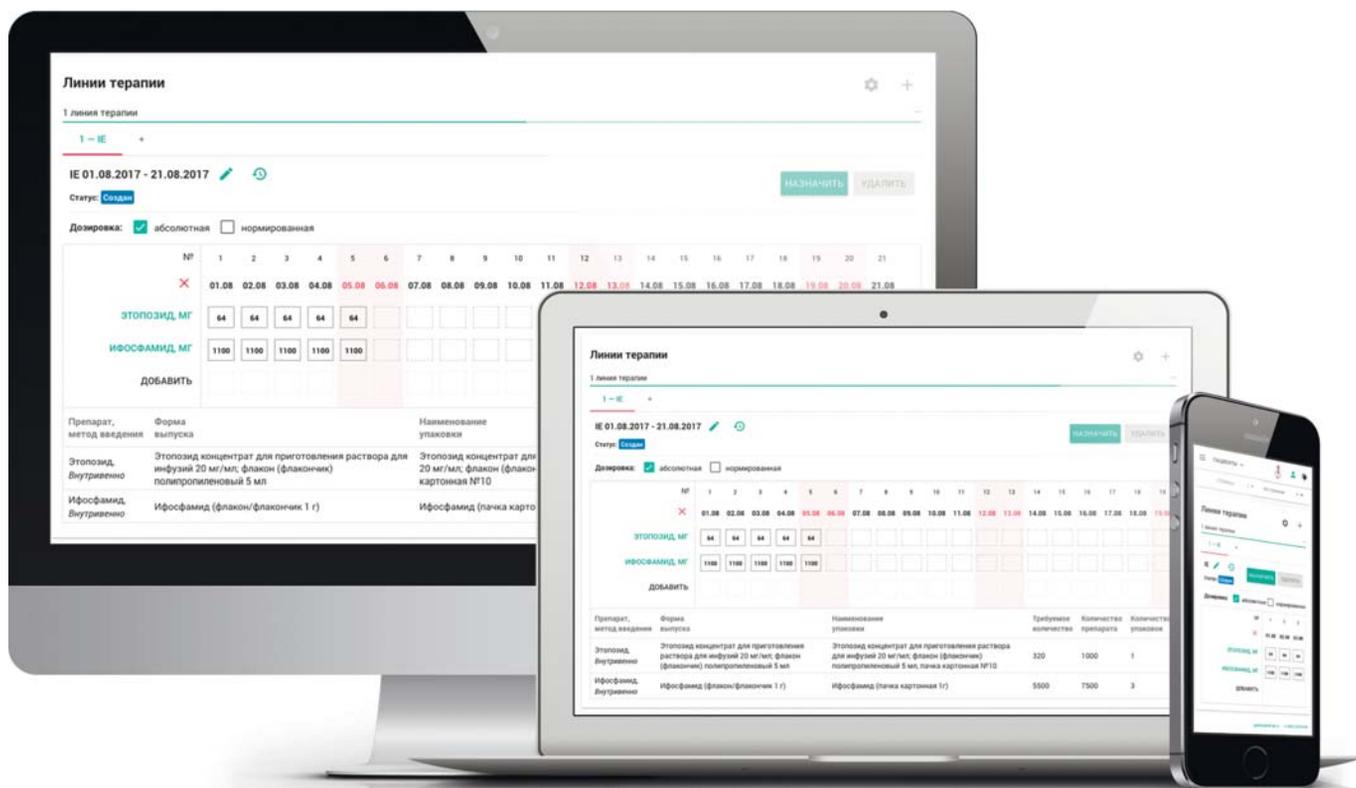
## СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2017 ГОДУ

# План научно-практических мероприятий по детской онкологии на 2018 г.



Конференции	Даты	Место проведения	Дополнительная информация и регистрация
XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	16–18 февраля 2018 г.	Москва, Россия	<a href="http://www.pediatr-russia.ru">www.pediatr-russia.ru</a>
X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии	23–25 апреля 2018 г.	Сочи, Россия	<a href="http://www.cisoncology2018.org">www.cisoncology2018.org</a>
IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»	05–08 июля 2018 г.	Санкт-Петербург, Россия	<a href="http://www.forum-onco.ru">www.forum-onco.ru</a>
VII Съезд детских онкологов России	Октябрь, 2018	Москва, Россия	<a href="http://www.oncopediatria.ru">www.oncopediatria.ru</a>
XXII Российский онкологический конгресс	13–15 ноября 2018 г.	Москва, Россия	<a href="http://www.rosoncoweb.ru">www.rosoncoweb.ru</a>
50-й Конгресс международного общества детских онкологов	16–19 ноября 2018 г.	Киото, Япония	<a href="https://siop.kenes.com">https://siop.kenes.com</a>

## Система поддержки стандартов лечения



### Возможности системы

-  календарное планирование и контроль проведения курсов химиотерапии и контрольных анализов
-  назначение и расчет потребности в лекарственных препаратах, анализах и диагностических исследованиях, расчет дозировок по необходимым формулам
-  фиксация достигнутого ответа на терапию
-  возможность отражения существующих вариантов дальнейшей маршрутизации пациента
-  возможность оценки качества медицинской помощи

Система «Галенос» предназначена для совместной работы различных медицинских организаций с информацией о пациентах с хроническими заболеваниями. В отличие от типовых МИС, «Галенос» предназначен непосредственно для хранения и внесения информации о нозологически-специфичных параметрах истории болезни. На сегодняшний день данная система применяется в ряде регионов России для работы в онкогематологии и ревматологии. В июне 2017 года система представлена в Министерстве здравоохранения Российской Федерации, и получила положительный отклик. В сентябре 2017г. стартовал пилотный проект по организации базы данных (регистра) детей с онкологическими заболеваниями.

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

ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ (ВАК)  
 НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА LIBRARY.RU  
 РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНЫХ ЦИТИРУЕМЫХ Science Index  
 CYBERLENINKA  
 ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY

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 детола](#)  
[онкология заболеваемость](#)  
[опластические](#)  
[новообразования](#)  
[имплантируемые венозные](#)  
[порты лечение лучевой](#)  
[терапия нейробластома](#)  
[нефробластома](#)  
[обезболивание острые](#)  
[лейкозы паллиативная](#)  
[помощь подключичные](#)  
[катетеры ретинобластома](#)  
[токсичность химиотерапия](#)  
[хирургическое лечение](#)

Atom VALID

## Уважаемые коллеги!

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

**www.oncopediatrya.ru**

Теперь он расположен на платформе ePub, 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, Киберленка, 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!