ISSN 2311-9977

Российское общество детских онкологов

Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

2/2014

Настя К

OnLine версия журнала www.spr-journal.ru
www.pediatriconcology.ru

Онкопедиатрия

Российское общество детских онкологов

Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.

Учредитель
Российское общество детских онкологов

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

Заместители главного редактора
Валиев Т.Т., к.м.н., исполнительный директор Российского общества детских онкологов

Рыков М.Ю., к.м.н., ученый секретарь Российского общества детских онкологов

Ответственный секретарь
Илюшина О.В.

Выпускающий редактор
Пугачёва У.Г.

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

Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик АМН
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент
Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Валентей Л.В. (Москва), к.м.н.
Валиев Т.Т. (Москва), к.м.н.
Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.
Горелышев С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Граф Н. (Германия), проф.
Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.
Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Исмаил-Заде Р.С. (Баку, Азербайджан), д.м.н.
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.
Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.
Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.
Козель Ю.Ю (Ростов-на-Дону), д.м.н.
Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.
Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.
Маякова С.А. (Москва), д.м.н., проф.
Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.
Моисеенко Е.И. (Москва), д.м.н.
Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Мошетова Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Пунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.
Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.
Салтанов А.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Сигал С. (Лос-Анжелес, США), проф.
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Сусулёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.
Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.
Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.
Фечина Л.К. (Екатеринбург), к.м.н.
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

ОМК·Участие
Благотворительный фонд

Попечительский совет

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

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

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

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

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

Подписные индексы

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

Электронная подписка на сайтах:
www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

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

Oncopediatria

Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014

Founder
Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor-in-chief
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-in-chief
Valiev T.T., MD, executive director of Russian Society of Pediatric Oncologists

Rykov M.Yu., MD, PhD, scientific secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists

Executive secretary
Ilyushina O.V.

Publishing editor
Pugacheva U.G.

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

Address of editorial office
Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478
Email: oncopediatria@yandex.ru

Editorial council

Aleinkova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMARB (Minsk, Byelorussia)
Aliev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)
Baranov A.A., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Baibarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow)
Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)
Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Boichenko E.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)
Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Dolgopolov I.S., MD, PhD (Moscow)
Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Fechina L.K., MD. PhD (Yekaterinburg)
Glekov I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Glybochko P.V., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)
Gorelyshev S.K., MD, PhD, prof. (Moscow)
Graf N., prof. (Germany)
Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Baku, Azerbaijan)
Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)
Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)
Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)
Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)
Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)
Kushlinskii N.E., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)
Matveeva I.I., MD, PhD (Moscow)
Mayakova S.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)
Moiseenko E.I., MD, PhD (Moscow)
Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Moshetova L.K., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Nechushkina I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)
Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)
Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (Moscow)
Saltanov A.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)
Sigal S., prof. (Los Angeles, USA).
Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)
Solov'ev Yu.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Susuleva N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)
Tupitsyn N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Turabov I.A., MD, PhD, prof. (Arkhangelsk)
Ushakova T.L., MD, PhD (Moscow)
Shiryaev S.V., MD, PhD (Moscow)
Shields C., MD (Philadelphia, USA)
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)
Valiiev T.T., MD, PhD (Moscow)
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Yarovoi A.A., MD, PhD (Moscow)

Board of Guardians

Chairman of Board of Guardians – His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill
Buinov A., People's Artist of Russia
Chaplin V., Chairman of Synodal Department on Interaction of Church and Society of Moscow Patriarchate, Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains
Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World, Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League
Kadyrov R., President of Chechen Republic
Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation
Malikov D., People's Artist of Russia
Meladze V., Honoured Artist of Russia
Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation
Mironov E., People's Artist of Russia
Naryshkin S., Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation
Rozenbaum A., People's Artist of Russia
Tarasova T., Honoured Trainer of USSR
Vitorgan E., People's Artist of Russia
Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports
Volchek G., theatrical director, People's Artist of USSR, Creative Director of Moscow Theatre "Sovremennik"
Zapashnii A., People's Artist of Russia
Zapashnii A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus
Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation, President of Olympic Committee of Russia
Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)

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

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

Registration number PI № FS77-55798.

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

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

Electronic subscription on sites
www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

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

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2014 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков

5 **ЭВОЛЮЦИЯ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА: ВСЕ ЕЩЕ В КРУГЕ ПЕРВОМ?**

ЛЕКЦИЯ

С.А. Кулева, М.Б. Белогурова, Б.А. Колыгин

11 **ПОЗДНЯЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ЧАСТЬ 1**

17 **ПОЗДНЯЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ЧАСТЬ 2**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, А.И. Салтанов

22 **РОЛЬ ПРОВОДНИКОВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ДЕТСКОЙ ОНКОХИРУРГИИ ПРИ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова, В.В. Тимошенко, Т.В. Шведова

27 **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ РАБДОМИОСАРКОМЕ И ОПУХОЛЯХ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА У ДЕТЕЙ**

С.В. Иванова, О.М. Дмитриева, С.А. Кулева

37 **МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

А.С. Крылов, В.Г. Поляков, С.В. Ширяев

42 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ПОМОЩИ СЦИНТИГРАФИИ С ^{99M}ТС-ТЕХНЕТРИЛОМ И ^{67}GA-ЦИТРАТОМ**

Ю.А. Пунанов, Т.В. Андреева, Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, С.А. Сафонова, В.В. Набоков, В.И. Новик

49 **РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТЕОСАРКОМОЙ**

ОБМЕН ОПЫТОМ

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

54 **ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

59 **ДЕТИ — ДЕТЯМ!**

60 **ПРАЗДНИК ДНЯ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ В НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ**

ONKOPEDIATRIA / 2014 / № 2

CONTENTS

EDITORIAL

M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov

5 **THE EVOLUTION OF VENOUS ACCESS: STILL IN THE FIRST CIRCLE?**

ORIGINAL ARTICLES

S.A. Kulyova, M.B. Belogurova, B.A. Kolygin

11 **TARDIVE NEUROTOXICITY OF ANTINEOPLASTIC THERAPY IN CHILDREN: PART 1**

17 **TARDIVE NEUROTOXICITY OF ANTINEOPLASTIC THERAPY IN CHILDREN: PART 2**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

E.I. Belousova, N.V. Matinyan, A.I. Saltanov

22 **ASSESSMENT OF EFFICIENSY PARAVERTEBRAL ANALGESIA FOR THORACIC SURGERY IN PEDIATRIC ONCOLOGY**

TT.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, N.N. Tupitsyn,I.N. Serebryakova, V.V. Timoshenko, T.V. Shvedova

27 **THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE BONE MARROW'S LYMPHOCYTE SUBSET ANALYSIS UNDER RHABDOMYOSARCOMA AND EDWING SARCOMA FAMILY OF TUMORS IN CHILDREN**

S.V. Ivanova, O.M. Dmitrieva, S.A. Kulyova

37 **MEDICO-SOCIAL REHABILITATION OF THE CHILDREN CURED OF CANCER**

A.S. Krylov, V.G. Polyakov, S.V. Shiryaev

42 **ESTIMATION OF EFFICIENCY OF TREATMENT OF CHILDREN'S SOFT TISSUES SARCOMAS USING ^{99M}TC-MIBI AND ^{67}GA-CITRATE SCINTIGRAPHY**

Yu.A. Punanov, T.V. Andreeva, G.I. Gafton, Yu.V. Gudz', S.A. Safonova, V.V. Nabokov, V.I. Novik

49 **THE RESULTS OF COMBINED THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OSTEOSARCOMA**

CASE REPORT

A.I. Saltanov, Z.S. Ordukhanyan

54 **THE PHARMACOLOGICAL PRINCIPLES OF NUTRITION IN PEDIATRIC ONCOLOGY**

PRESS-RELEASE

59 **CHILDREN TO CHILDREN!**

60 **CHILDREN'S DAY IN RI OF ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY**

М.Ю. Рыков[1], **В.Г. Поляков**[1, 2]

[1] Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация
[2] Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Эволюция венозного доступа: все еще в круге первом?

Со времен зарождения человечества его эволюция неуклонно продолжалась, что вело к постоянным изменениям всех сфер науки и деятельности. Цель данной работы — проследить эволюцию систем венозного доступа и ее связь с эволюцией человечества и медицины. В статье рассматривается развитие систем венозного доступа, без которых невозможно лечение не только онкологических, но и многих других заболеваний. Казалось бы, такой простой вопрос, как способ внутривенного введения препаратов, но именно он во многом делает лечение более эффективным, безопасным, комфортным для пациентов и врачей. Но не во всех странах. На каком этапе эволюции остановилась Россия и страны третьего мира?

Ключевые слова: катетеры, катетеризация, имплантируемые венозные порты, подключичные катетеры, история.

ВВЕДЕНИЕ

Homo erectus — Человек прямоходящий, или архантроп, — ископаемый вид людей, непосредственный предшественник современного человека. Предполагается, что эректусы появились в Восточной Африке в эпоху плейстоцена, эволюционировав от *Homo rudolfensis*[1], приблизительно 2 млн лет назад [1–3].

До возникновения палеопатологии в XIX в. — науки, занимающейся изучением патологических изменений тканей останков скелета первобытного человека, — бытовало представление, что первобытный человек был абсолютно здоров, а болезни возникли позднее как результат цивилизации [3]. Но изучение останков первобытного человека показало, что они несут на себе следы не только травматических повреждений, но и тяжелых болезней, таких как опухоли, артриты, туберкулез, кариес и т.д. Первое доказательство этому было получено голландским врачом Эженом Дюбуа, который во время археологических раскопок на острове Ява близ селения Триниль на берегу реки Соло обнаружил левую бедренную кость древнейшего человека — питекантропа[2], жившего ок. 700 тыс. лет назад (от греч. Πίθηκος — обезьяна и ἄνθρωπος — человек, т.е. обезьяночеловек). В 1890 г. был найден коренной зуб, в 1891 — черепная крышка, а в 1892 — левая бедренная кость со следами экзостоза (рис. 1) [2, 3].

Первоначально многие ученые восприняли находки Дюбуа скептически. Вместо того чтобы чествовать победителя, многие его просто проигнорировали. Некоторые разделяли точку зрения Дюбуа, другие же утверждали, что ископаемые части скелета либо от разных видов, либо принадлежат человекообразной обезьяне, либо современному калеке. В декабре 1895 г. в Берлинском обществе антропологии, этнологии и доистории собралась конференция для заключения вывода по поводу останков, обнаруженных Дюбуа. Обилие примитивных черт, прису-

Рис. 1. Останки питекантропа, найденные Э. Дюбуа на о. Ява. Хранятся в национальном музее естественной истории «Натуралист» в г. Лейден, Нидерланды

M.Yu. Rykov[1], **V.G. Polyakov**[1, 2]

[1] FSI "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Moscow, Russian Federation
[2] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The Evolution of Venous Access: Still in the First Circle?

Throughout the mankind time it has steadily continued its evolution that led to the constant changes in all spheres of science and business. Let's consider the development of venous access systems. Treatment becomes more effective, safer and more comfortable for patients and physicians. But not in all countries. At what point of the evolution have Russia and third world countries stopped?
Key words: catheters, catheterization, implantable venous ports, subclavian catheters, history.

[1] Первые останки были обнаружены в Кении на берегу оз. Туркана (Рудольф) в 1978 г. Термин предложен В.П. Алексеевым
[2] Термин предложен Э. Геккелем в 1866 г.

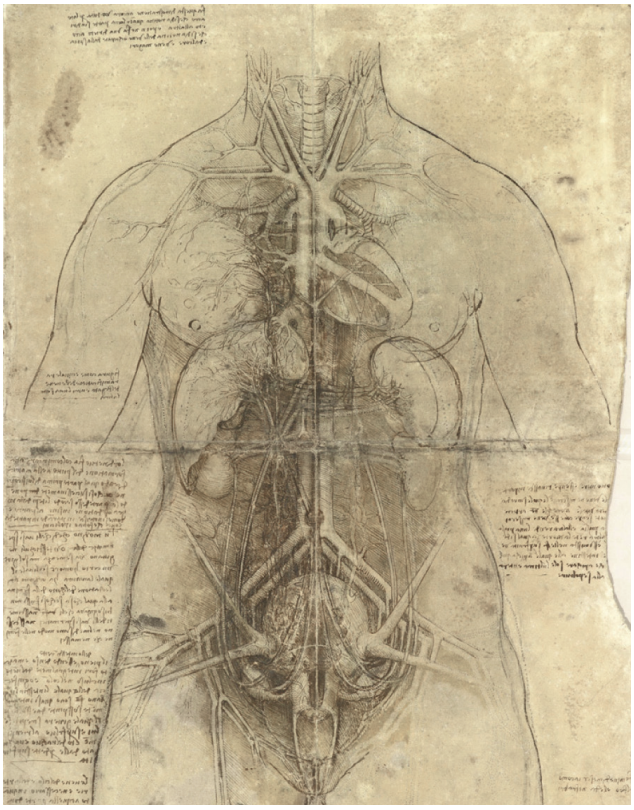

Рис. 2. Фрагмент анатомического атласа Леонардо да Винчи

щих черепной коробке питекантропа (низкий покатый лоб, массивный надглазничный валик и др.), обусловило скептицизм тогдашнего научного сообщества по отношению к находке как к возможному предку человека, а президент Общества Рудольф Вирхов заявил: «В черепе есть глубокий шов между нижним сводом и верхним краем орбит. Такой шов находят только у обезьян, а не у человека, поэтому череп должен был принадлежать обезьяне. На мой взгляд, это существо было животным, гигантским гиббоном. Бедренная кость никак не связана с черепом» [4].

К счастью, на рубеже 1920–1930-х гг. аналогичные останки были найдены Ральфом фон Кенигсвальдом около Сангирана в центральной части Явы («яванский человек») и Дэвидсоном Блэком в Китае («пекинский человек»). Новый вид получил название *Homo erectus* — Человек прямоходящий[3] (потомок *Homo habilis* — Человека умелого[4], названного так за способность к изготовлению каменных орудий). Лишь в 1940 г. Дюбуа был реабилитирован [4].

Приблизительно 300–200 тыс. лет назад в эволюции человека произошел ключевой момент — формирование второго признака морфологической гоминидной[5] триады: свободной кисти с противопоставляющимся большим пальцем, что способствовало выполнению тонких трудовых манипуляций и, соответственно, появлению палеоантропов (неандертальцев). Около 50–40 тыс. лет назад завершилось формирование *Homo sapiens* — Человека разумного[6], который наряду со вторым признаком гоминидной триады отличался еще двумя: прямохождением и крупным высокоразвитым мозгом. Стали выполняться первые хирургические манипуляции — трепанации черепа и катетеризации. Именно морфологическая гоминидная триада, наряду с психосоциальной (абстрактное мышление, речь и трудовая деятельность), отличает человека от представителей животного мира, и именно она послужила основой для развития всех сфер деятельности, в том числе и медицины [1, 2, 5].

Цель данной работы — проследить эволюцию систем венозного доступа и ее связь с эволюцией человечества и медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Катетеризация — одна из самых первых манипуляций в истории человечества. Еще за 3000 лет до н. э. древние египтяне использовали трубки из тростника для удаления жидкостей из полостей организма [6]. В 330–255 гг. до н.э. Эрасистрат изобрел катетер для дренирования полостей, который был изготовлен из пера птицы. В те времена не выполнялись катетеризации сосудов, поскольку представления людей об анатомии были далеки от современных, как и развитие фармации. Хотя еще первобытные охотники знали о расположении жизненно важных органов, о чем свидетельствуют наскальные рисунки, первое описание сосудов и тока крови по ним встречается в папирусе египетского врача Имхотепа[7] (XXX в. до н. э.). Более детальные описания сердечно-сосудистой системы встречаются в работах Леонардо да Винчи (1452–1519), который впервые инъецировал сосуды воском, что позволило ему составить подробные анатомические атласы (рис. 2) [3].

Первое переливание крови от животного животному выполнил в 1663 г. англичанин Роберт Бойль (R. Boyle) — один из основателей Лондонского королевского общества[8] (первая в истории Академия наук основана в 1660 г. и утверждена королевской хартией в 1662 г.). Хотя опыты закончились неудачно, и животные погибли, уже в 1667 г. Ричард Ловер (R. Lower) выполнил внутривенную трансфузию крови овцы психически больному студенту богословия — первому реципиенту (рис. 3), скончавшемуся вскоре после эксперимента.

Одним из первых внутривенные вливания пытался выполнить Кристофер Рен (C. Wren, 1632–1723), член Лондонского королевского общества, используя птичье перо вместо инъекционной иглы и пузыри рыб и животных вместо шприца. Рен разрезал шкуру животных лезвием и с помощью своего изобретения вводил внутрь растворы разных веществ. Примерно в то же время немец Иоган Сигизмунд Эльсгольц (J.S. Elsholtz, 1623–1688) работал с людьми с помощью приспособления, отдаленно напоми-

[3] Термин ввел Ардуино в 1759 г.

[4] Термин ввел Л. Лики в 1960 г.

[5] Гоминиды — семейство наиболее прогрессивных приматов, включающее людей и человекообразных обезьян

[6] Термин ввел К. Линней в 1758 г.

[7] Имхотеп — древнегреческий зодчий, визирь и врач, обожествленный и почитавшийся в качестве бога врачевания. Первый архитектор, известный в мировой истории, изобретатель пирамидальной архитектурной формы и, возможно, колонны

[8] Общество поныне издает «Философские труды Королевского общества» — старейший научный журнал, выходящий с 1665 г.

нающего шприц Рена. В 1664 г. Эльсгольц сделал попытку внутривенной инъекции и переливания крови от человека к человеку с помощью инъекционного приспособления, подобного стволу птичьего пера. Еще одна попытка, вошедшая в историю, была сделана английским доктором Джеймсом Бланделлом в 1818 г. Он перелил своему пациенту 500 миллилитров крови. Первоначально пациент после перенесенной процедуры почувствовал улучшение, однако через 52 часа скончался, что неудивительно, поскольку система групп крови АВО была описана Карлом Ландштайнером лишь в 1900 г., а резус-система — лишь в 1940 г. Первое малоинвазивное вмешательство описано в 1733 г., когда английский естествоиспытатель и священник Стивен Гейлс (S. Hales) впервые измерил артериальное давление у лошади с помощью латунной трубки, введенной в бедренную артерию животного и соединенную с вертикально установленной стеклянной трубкой, в которой кровь поднялась на высоту 250 см и стала синхронно колебаться с сокращениями сердца [7]. Это позволило ученому установить связь интенсивности кровотечения с артериальным давлением.

Спустя 111 лет, в 1844 г., состоялось другое знаменательное событие в развитии ангиологии — французский физиолог Клод Бернар (C. Bernard) выполнил первую катетеризацию сердца лошади, причем вслепую [4].

Необходимо отметить вклад, который внес немецкий хирург Иоганн Фридрих Диффенбах (J.F. Dieffenbach), опубликовавший в 1831 г. работу, в которой описал катетеризацию плечевой артерии при удалении крови у холерного больного, который, однако, скончался спустя несколько минут после процедуры [8].

В 1870 г. Адольф Фик (A. Fick) разработал методику измерения сердечного выброса, основанную на определении разности между концентрациями кислорода в артериальной и венозной крови, что отражает количество кислорода, поглощаемого единицей объема крови при ее прохождении через легкие [9]. Непосредственно забор крови производился путем селективно вводимого в нужные сосуды катетера.

В дальнейшем все изменило появление техники визуализации сосудистого рисунка и катетера в просвете сосуда, ставшей возможной с открытием в 1895 г. Х-лучей немецким физиком Вильгельмом Рентгеном (Wilhelm Konrad Roentgen, 1845–1923), названных впоследствии рентгеновскими, за что он в 1901 г. был удостоен Нобелевской премии [3].

Развитию медицины способствовала эпидемия холеры. В 1832 г. Т. Латт выполнил внутривенное вливание растворов соли больным через полую иглу. Большой шаг в медицине был сделан в 1853 г., когда француз Шарль Габриель Праваз (C. Pravaz) и шотландец Александр Вуд (A. Wood) независимо друг от друга изобрели шприц (от нем. spritze — впрыскивать; рис. 4). Интересна история создания шприца. Признанный в начале XIX в. общий наркоз из хлороформа или закиси азота с эфиром больные переносили плохо, многие умирали от передозировки, а недавно открытое обезболивающее средство — морфий — при оральном приеме почти не всасывалось. Вуд решил попробовать вводить анестезирующее лекарство прямо под кожу. Разработка нового метода заняла

Рис. 3. Гравюра, изображающая первую трансфузию крови человеку

Рис. 4. Один из первых шприцев

несколько лет, особенно создание прибора для уколов. Вуд взял за основу инъектор Паскаля, дополнив и улучшив его. Триумфом шотландского доктора стал выход статьи «Новый метод лечения невралгий путем прямого введения опиатов в болевые точки» в научном журнале «Эдинбургский вестник медицины и хирургии».

Полностью сделанные из стекла шприцы появились в 1894 г.: их сконструировал французский стеклодув Фурнье (Fournier). Его идея была коммерциализирована французской компанией «Луер» (Luer) в 1894 г., а в 1897 г. были введены в практику цельные стеклянные шприцы многоразового использования. Коническое соединение, предложенное фирмой «Луер», вскоре стало международным стандартом и самым распространенным типом крепления иглы к цилиндру шприца.

Рис. 5. Рентгенограмма грудной полости Форсмана с введенным вправое предсердие мочевым катетером (1929)

Однако первый шприц появился еще за 200 лет до этого. Его изобрел в 1648 г. французский философ, математик и физик Блез Паскаль (1623–1662), изучая особенности поведения жидкости под давлением. Шприц представлял собой конструкцию из пресса и иглы. Помимо этого Паскаль придумал и другие вещи, например гидравлический пресс, суммирующую машину и барометр. К сожалению, его шприц остался невостребованным в отличии от остальных приборов. Если бы еще в XVII в. человечество оценило такое изобретение, как шприц, возможно, это спасло бы много жизней и изменило ход истории [3].

По-настоящему широкое распространение внутривенных инъекций началось в 1910 г., когда Пауль Эрлих изобрел сальварсан — первый химиопрепарат для лечения сифилиса. Строго говоря, сальварсан, или «спасительный мышьяк», «препарат 606», был изобретен в 1909 г., поступив в свободную продажу в 1910. Работу над ним Эрлих вместе со своим помощником Бертхеймом начал еще в 1906 г., перепробовав 605 соединений мышьяка. Активным в отношении бледной трепонемы оказался лишь 606-й по счету.

В 1904 г. Блейхредер (F. Bleichroeder) впервые выполнил катетеризацию сосудов у собак, применив эластичный резиновый катетер. В 1912 г. этот ученый повторил опыт уже на себе. Его коллеги (E. Unger и W. Loeb) выполнили Блейхредеру катетеризацию кубитальной вены, во время которой он отметил появление острой боли в груди, вероятно, вызванной катетеризацией полости правого желудочка. Проведя серию экспериментов на собаках, Блейхредер доказал возможность длительного пребывания катетера в сосудистом русле с целью введения лекарственных веществ. Полученные данные были использованы для выполнения первых в мире инфузий препарата колларгола у четырех пациенток с послеродовым сепсисом.

Уже в 1896 г. Хашек (Haschek) и Линденталь (Lindenthal) получили изображение сосудов ампутированной кости, введя в них рентгеноконтрастную пасту, содержащую сульфид ртути и известь [10]. Но прижизненная ангиография оставалась недоступной в силу токсичности контрастного вещества.

Все изменило появление в 1920-х гг. безопасных рентгеноконтрастных препаратов. Поскольку эффективными контрастными средствами могли быть только токсичные тяжелые металлы, то единственная прижизненная возможность их применения заключалась в использовании их нерастворимых солей. Наиболее широкое распространение получил сульфат бария. Также пробовали применять растворы солей йода, но безуспешно из-за высокой токсичности. Немецкая фирма «Шеринг» (Schering) впервые смогла присоединить атомы йода к молекулам органических веществ, создав внутрисосудистые контрастные средства.

В 1923 г. была выполнена первая прижизненная ангиограмма руки живого человека учеными Сикардом (Sicard) и Форестье (Forestier), которые ввели раствор липидола в кубитальную вену мужчины и с помощью флюороскопа наблюдали за распространением контраста в правый желудочек и далее по малому кругу кровообращения.

В 1929 г. немецкий ученый Вернер Форсман (W. Forssmann) в клинике г. Эберсвальд (Германия) впервые выполнил катетеризацию собственного сердца, проведя мочевой катетер длиной 65 см через собственную левую кубитальную вену в правое предсердие под контролем флюороскопии. Затем он отправился в рентгенологическое отделение, находившееся на другом этаже клиники, и документально зафиксировал данный факт [11] (рис. 5). В 1956 г. вместе с А. Курнаном и Д. Ричардсом он был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии [3].

Следующую «революцию» совершил в 1953 г. шведский врач-радиолог Свен Ивар Седьдингер (S.-I. Seldinger, 1921–1998), предложив новый метод катетеризации сосудов, простой и требующий элементарных инструментов. Вначале выполнялась пункция сосуда тонкостенной иглой, затем проведение проводника через просвет иглы и введение катетера в сосуд по проводнику. Сам Седьдингер применял свою методику для локализации опухолей путем проведения селективной артериографии [12]. Тогда же, в 1953 г., Р. Аубаниак (R. Aubaniac) описал известную теперь каждому врачу точку пункции подключичной вены. Интересно, что умер Сельдингер в 1998 г. в больнице после несчастного случая с подключичным катетером, установленным по его методике из точки Аубаниака.

Сосудистые катетеры стали широко применяться с целью введения лекарственных веществ и заборов крови с диагностическими целями, а катетеризация стала рутинной процедурой. Однако все это было бы невозможно без применения специальных инструментов. Еще в 1945 г. был изобретен гибкий периферический катетер, вводимый на игле. 14 марта 1946 г. дантист Ральф Губер запатентовал «нережущую» иглу с длинным срезом, используемую ныне для пункции камеры порта [13]. Хотя венозные порты были изобретены лишь в 1988 г., первоначально Губер использовал свое изобретение для менее болезненных пункций вен. Интересен исторический факт: знаменитая игла Туохи, повсеместно используемая для спинальных пункций, является именно иглой Губера, которую Туохи предложил использовать для эпидуральных пункций. Долгое время до изобретения венозных портов настоящий изобретатель иглы Туохи оставался не известным широкой медицинской общественности [14].

Настоящий переворот произошел в 1956 г., когда Колин Мёрдок (C. Murdoch) из Новой Зеландии изобрел пластиковый одноразовый шприц, сделавший инъекции дешевле, проще и безопаснее. В 1964 г. началось производство стерильных одноразовых венозных катетеров фирмы BD (Becton, Dickinsons and Co, США).

В 1963 г. Уильям Кук (W. Cook) и Чарльз Доттер (C. Dotter) изготовили первый «дилатационный набор

Доттера» [9], что стало толчком к разработке новых видов катетеров, появлению новых венозных систем, их совершенствованию и появлению новых, более безопасных методик катетеризации. Так, в 1968 г. Хикман изобрел туннелируемый венозный катетер. В 1973 г. в США создается сообщество медсестер, занимающихся внутривенными инъекциями, что говорит о важности рассматриваемой проблемы и большом внимании медицинского сообщества к ней. Стремясь сделать катетеризации центральных вен безопаснее и проще, в 1975 г. появляются центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (Peripherally Inserted Central Catheter, PICC) [5].

Интересно происхождение классификаций диаметров игл и катетеров. В настоящее время принято их измерение в гейчах (G) или френчах (F). Шкалу определения внешних диаметров игл и катетеров ввел в употребление Джозеф-Фредерик-Бенуа Шарьер (Joseph-Frédéric-Benoît Charrière, 1803–1876) — французский производитель хирургических инструментов. Ныне эта система является общепризнанной и названа French scale (французская шкала), сокращенно обозначаемая как F или Fr, а иногда и Ch — в честь фамилии создателя. При этом 1 F (Ch) = 0,33 мм [6]. Система Стабса (Stubs Iron Wire Gauge System) для измерения железных проводов была первой системой стандартизации диаметра кабелей и труб, ныне общепризнанной во всех странах мира и названной по фамилии ее создателя Петера Стабса (P. Stubs, 1756–1806) — английского производителя инструментов для часовщиков [15, 16].

В предложенной Стабсом системе размеры начинаются с наименьшего, обозначаемого как 00000 G (от англ. gauge — измерение, калибровка), что соответствует наибольшему диаметру 0,500" (12,7 мм), и завершаются наибольшим — 36 G, что соответствует наименьшему диаметру 0,004" (0,102 мм). При этом размерные шаги варьируются от 0,001" между максимальными значениями G до 0,046" между минимальными значениями и не соответствуют определенной математической модели, хотя в основном становятся меньше с увеличением значения G. В медицину система Стабса была перенесена в начале XX века и стала обозначать наружный диаметр игл и катетеров в гейчах, где меньшее значение G указывает на больший внешний диаметр [15]. Диаметр игл чаще измеряется в G, а катетеров — в F.

Большое внимание инфузионным системам уделялось в Советском Союзе. Так, в Библиотеке патентов СССР нам удалось найти несколько десятков различных изобретений, касающихся шприцов. Более того, в «Каталоге медицинских инструментов, приборов, аппаратов и оборудования» 1949 г. 3-й раздел посвящен «Инструментам и аппаратам для проколов, впрыскиваний, вливаний и отсасываний», где описан предшественник современного инфузомата (рис. 6) [17]. Конечно, он приводился в действие медицинской сестрой и не имел тех функций, что есть у современных приборов, но для середины XX в. это было большим достижением, облегчающим лечение пациентов.

Переворот в лечении онкологических и всех других заболеваний, требующих длительных и регулярных внутривенных инъекций, произошел в 1989 г., когда Р. Вудберн (R. Woodburn) запатентовал имплантируемый венозный

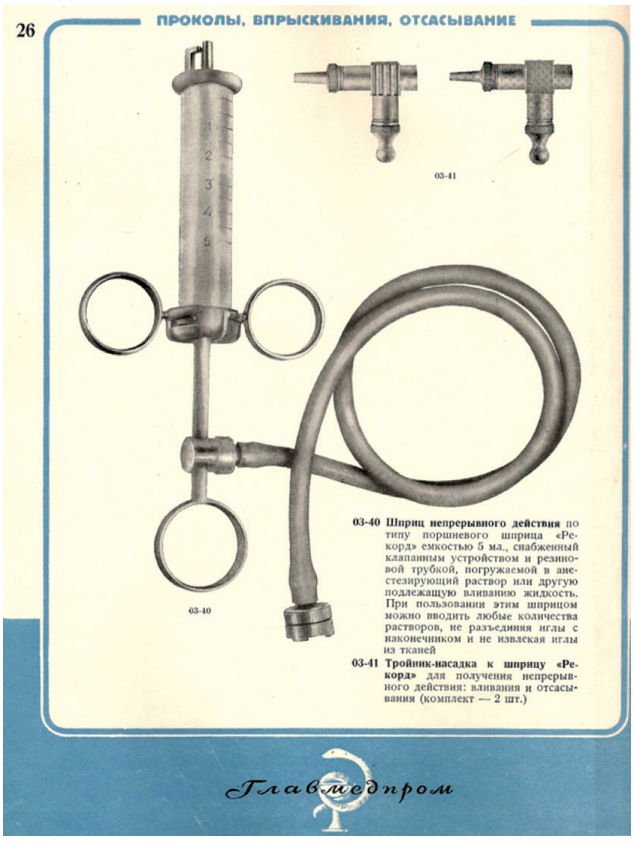

Рис. 6. Предшественник инфузомата. В «Каталоге медицинских инструментов, приборов, аппаратов и оборудования», 1949 г.

порт – первую систему длительного венозного доступа, рассчитанную на многие годы использования [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкий выбор систем венозного доступа, в Российской Федерации (РФ) как в онкологии, так и в других областях медицины, по-прежнему распространены лишь две из них: периферические и подключичные катетеры.

Авторы этой статьи при работе над диссертацией «Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии» получили интересные результаты (см. Онкопедиатрия. 2014; 1: 25–31). Оказалось, что использование подключичных катетеров не только значительно усложняет лечение, повышает количество инвазивных вмешательств, катетерассоциированных инфекций и снижает качество жизни, но практически у 50% пациентов нарушает протоколы лечения. Если в развитых странах при лечении злокачественных новообразований в большинстве случаев используются лишь системы длительного венозного доступа, то в РФ они только начинают внедряться в клиническую практику, наглядно показывая отставание здравоохранения.

Как известно, ад, описанный в поэме Данте Алигьери, позднее названной Джованни Боккаччо «Божественной комедией», состоял из 9 кругов (рис. 7) [19]. В первый круг (лимб) попадали некрещеные младенцы и нехристиане. Их наказанием была лишь скорбь. В отличие от поэмы, дети еще в начале лечения онкологического заболевания уже на этапе обеспечения венозного доступа очень часто попадают в ад реальный, где терпят не только скорбь,

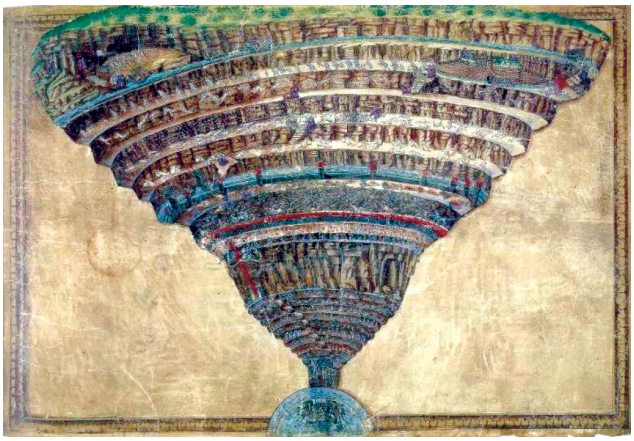

Рис. 7. Бездна Ада. Сандро Боттичелли, 1480 г.; написана цветными карандашами на пергаменте, Ватиканская апостольская библиотека (Biblioteca Apostolica Vaticana)

но боль и страдания, вызванные пренебрежительным отношением к способу внутривенного введения химиопрепаратов. В какой же круг, по Данте, должны тогда попасть необразованные врачи?

В заключении приведем слова И. Сталина, сказанные им 4 мая 1935 г. на приеме в честь выпускников военных академий: «Нельзя отрицать, что за последнее время мы имели большие успехи. В связи с этим слишком много говорят у нас о заслугах руководителей. Им приписывают все наши достижения. Это неправильно. Но изжив период голода в области техники, мы вступили в новый период, в период, я бы сказал, голода в области людей, в области кадров, в области работников, умеющих оседлать технику и двинуть ее вперед. Дело в том, что у нас есть фабрики, заводы, армия, есть техника для всего этого дела, но не хватает людей, имеющих достаточный опыт, необходимый для того, чтобы выжать из техники максимум того, что можно из нее выжать. Раньше мы говорили, что «техника решает все». Чтобы привести технику в движение и использовать ее до дна, нужны люди, овладевшие техникой, нужны кадры, способные освоить и использовать эту технику по всем правилам искусства. Техника без людей, овладевших техникой, мертва. Техника во главе с людьми, овладевшими техникой, может и должна дать чудеса. Вот почему упор должен быть сделан теперь на людях, овладевших техникой. Вот почему старый лозунг «Техника решает все» должен быть теперь заменен новым лозунгом о том, что «Кадры решают все». Можно ли сказать, что наши люди поняли и осознали полностью великое значение этого нового лозунга? Я бы этого не сказал» [20]. Не правда ли, эти слова актуальны и сейчас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П. Палеоантропология земного шара и формирование человеческих рас. *М.: Наука*. 1978.
2. Алексеев В.П. Становление человечества. *М.: Политиздат*. 1984. С. 88–140.
3. Сорокина Т.С. История медицины: учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений. 8-е изд., стер. *М.: Издательский центр «Академия».* 2008. 560 с.
4. Donald S. Baim. Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention. ISBN-10:0-7817- 5567-0. 2006. P. 3.
5. Роузен М., Латто Я.П., Шэнг У. Чрескожная катетеризация центральных вен: пер. с англ. *М.: Медицина*. 1986. 160 с.
6. Ghannoum N., O'Toole G.A. *Microbial biofilms*. ISBN 1-55581-294-5. 2004. P. 353.
7. Smith I.B. The impact of Stephen Hales on medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1993 June; 86 (6): 349–352.
8. Norman H.-J. The scientific background of the International Sanitary Conferences, 1851–1938. *World Helth Organization*. Geneve. 1975. P. 10.
9. Alfred P. Fishman. A Century of Pulmonary Hemodynamics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; 170: 109–113.
10. Sovak M. From iodide to iotrolan: history and argument. *European radiology*. 1995; 5 (Suppl. 2): S3–S7. Doi: 10.1007/BF02343253.
11. Mueller R., Sanborn T. The History of Interventional Cardiology. *American Heart Journal*. 1995; 129: 146–172.
12. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*. 1953; 39 (5): 368–76. Doi: 10.3109/00016925309136722.
13. Пат. 2409979 США, НКИ 128/221. Hypodermic needle. Ralf R. Huber. № 654373. Заявлено 14.03.1946. Опубликовано 22.10.1946.
14. Martini J.A., E. Tuohy. The Man, His Needle, and Its Place in Obstetric Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2002; 27 (5): 520–523.
15. Stubs Iron Wire Gauge [Электронный ресурс] [Обращение к документу: 15 сентября 2013]. Доступ через http://en.wikipedia.org/wiki/Stubs_Iron_Wire_Gauge
16. Wilson S.E. Vascular access. Principles and practice. 5th ed. *USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*. 2010. 317 p.
17. Медицинские инструменты, приборы, аппараты и оборудование. Каталог. Главмедпром. *М.*, 1949.
18. Пат. 4861341 США, МКИ4 А61М 5/00. Subcutaneous venous access device and needle system. Robert T. Woodburn. № 220609. Заявлено 18.07.1988. Опубликовано 29.08.1989. 9 с.
19. Данте А. Божественная комедия. Пер. с ит., вступ. ст. и примеч. А.А. Илюшина. *М.: Б.* и. 1995. 800 с.: ил. ISBN 5-7552-0088-2.
20. Невежин В.А. Застольные речи Сталина: Документы и материалы. *СПб.: АИРО-XX*. 2003. 544 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (916) 187-52-61, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru
Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

С.А. Кулева[1, 2], **М.Б. Белогурова**[2], **Б.А. Колыгин**[1]

[1] Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 1

Комплексный подход играет важную роль при лечении злокачественных опухолей у детей. Тем не менее, эта терапия может привести к различным отдаленным последствиям, включая нейротоксичность. Клиническая практика нередко демонстрирует возникновение периферических и центральных нейропатий. Их патофизиология не совсем понятна. Недавние исследования показали, что нейропатии обладают гетерогенностью, особенно в анатомической локализации, а также в клинической, электрофизиологической и нейровизуализационной симптоматике. В статье представлен обзор исследований по поздней нейротоксичности, возникающей после химиотерапии, хирургического и лучевого лечения.

Ключевые слова: дети, злокачественная опухоль, поздние осложнения лечения, нейротоксичность.

Существующие методы лечения злокачественных опухолей все чаще и чаще становятся предметом дискуссии (особенно агрессивные программы при локализованных формах заболевания), поскольку у 2/3 пациентов, выживших после такой терапии, в дальнейшем выявляются осложнения, нередко сопряженные с ухудшением качества жизни. В целом у 1/4 из когорты больных, имеющих хотя бы один поздний эффект-осложнение противоопухолевого лечения со стороны той или иной системы, в отдаленный период наблюдения обнаруживаются последствия, угрожающие жизни.

Чаще других и менее изученными являются поздние осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы. Токсическое влияние цитостатиков, применяемых в схемах лечения злокачественных опухолей у детей, может проявиться не только непосредственно после такой терапии, но и в отдаленные сроки наблюдения. Чаще всего это периферические нейропатии, реже — нарушение функции черепно-мозговых нервов.

Деятельность периферической нервной системы состоит в проведении нервных импульсов от всех экстеро-, проприо- и интерорецепторов в сегментарный аппарат спинного и головного мозга и отведении от центральной нервной системы (ЦНС) регулирующих нервных импульсов к органам и тканям [1]. Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат в своем составе двигательные, чувствительные и вегетативные волокна (рис. 1).

Симптомокомплексы поражения периферической нервной системы складываются из ряда признаков. При раздражении двигательных волокон возникают судорожные сокращения мышц (клонические и тонические судороги, миокимии), повышается механическая возбудимость мышц. Ценным признаком поражения нервных стволов является расстройство чувствительности в определенных зонах. При раздражении чувствительных волокон возникают боли и парестезии. Нередко при частичном поражении чувствительных ветвей нервов восприятие имеет неадекватную интенсивность и сопровождается крайне неприятным ощущением (гиперпатия). Гиперпатии характеризуются повышение порога возбудимости: тонкая дифференциация слабых раздражений выпадает, отсутствует ощущение теплого или прохладного, не воспринимаются легкие тактильные раздражения, имеется длительный скрытый период восприятия раздражений. Болевые ощущения приобретают взрывчатый, резкий характер с чувством неприятного, со склонностью к иррадиации. При поражении нервных стволов появляются вегетативно-трофические и вазомоторные расстройства в виде изменения цвета кожи (бледность, цианоз, гипе-

S.A. Kulyova[1, 2], **M.B. Belogurova**[2], **B.A. Kolygin**[1]

[1] N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tardive Neurotoxicity of Antineoplastic Therapy in Children: Part 1

Combined modality therapy plays an important role in childhood cancer managements. Nonetheless, the treatment can lead to a different late long-term consequences, including neurotoxicity. Clinical practice demonstrates the occurrence of peripheral and central neuropathies. The physiopathology is still under study. Recent reports demonstrate that neuropathies show more heterogeneity, particularly in the anatomic sites, occuring in the clinical, electrophysiological, and neuroimaging features. The article presents an overview of tardive neurotoxicity occuring after chemotherapy, surgery, and irradiation.

Key words: children, cancer, therapy, long-term effects, neurotoxicity.

ремия, мраморность), пастозности, снижения или повышения температуры кожи, нарушения потоотделения и др.

Среди неврологических осложнений противоопухолевого лечения у детей хорошо известна периферическая полинейропатия, которая может возникнуть после использования винкристина, цисплатина, паклитаксела, талидомида и других препаратов. Существует прямая связь между выраженностью симптомов полинейропатии и дозой/длительностью приема этих лекарственных средств. Оценка степени тяжести заболевания у детей затруднена, поэтому используются объективные и субъективные критерии [2]. Субъективно ребенок может жаловаться на парестезии, нарушение чувствительности, моторной функции (провисание стопы). Объективное нейрофизиологическое обследование включает в себя исследование скорости проводимости нерва и электромиографию, которые не всегда выполнимы в детской практике в связи с болезненностью процедур.

Винкристин индуцирует развитие дистальной симметричной сенсорно-моторной нейропатии, которая, вероятно, распространяется аксональным транспортом (клеточный процесс, ответственный за движение митохондрий, липидов, синаптических пузырьков, белков и других частей клетки — органоидов — к клеточному телу нейрона и от него через цитоплазму его аксона — аксоноплазму). Подергивания в области лодыжки могут возникать уже через 2 нед после начала терапии; они, как правило, обратимы. Через 5 нед возможно появление парестезий сначала в пальцах, затем в стопе [3]. У 75% больных возникает тремор. Мышечная слабость и боль характерны для разгибателей пальцев запястья, ног и сгибателей стоп. В течение первых 2 сут могут наблюдаться судороги в бедре и голени, боли в нижней челюсти.

Возможно появление запоров и позиционной гипертензии вследствие возникновения паралитического илеуса.

У 10% больных диагностируется черепно-мозговая полинейропатия, сопровождающаяся периферической слабостью мышц и двусторонним птозом, реже возникает паралитический страбизм. Некоторые больные жалуются на изменение голоса, дизартрию и дисфагию. Полное восстановление описанных симптомов обычно происходит через 4 мес после завершения лечения. S.S. Moudgil и J.E. Riggs дали описание такого редкого осложнения, возникающего после использования винкристина, как молниеносный тетрапарез [4]. Мышечная слабость с арефлексией и средней степенью нарушений чувствительности сопровождается повышением белка и осадочных проб в ликворе. В самых тяжелых случаях происходит прогрессирование с развитием синдрома Гийена–Барре.

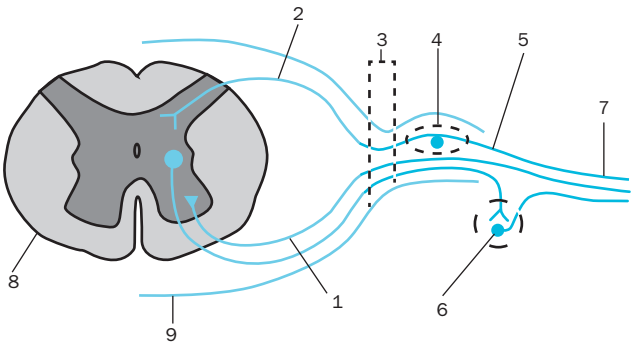

Рис. 1. Формирование спинномозгового нерва
Примечание. 1 — передний корешок; 2 — задний корешок; 3 — корешковый нерв; 4 — спинномозговой узел; 5 — спинальный нерв (канатик); 6 — узел симпатического ствола; 7 — периферический нерв (сплетение).

На электромиограмме специфическими для винкристиновой полинейропатии являются денервация с появлением потенциалов фибрилляций и снижением числа моторных единиц в мышцах дистальных отделов конечностей.

Риск появления этого осложнения особенно высок у детей. Предрасполагающими факторами могут быть кахексия, постельный режим, преморбидные заболевания периферических нервов (болезнь Шарко–Мари–Тута, особенно тип IA). Винкристиновую нейротоксичность усугубляет одновременное использование в лечении итраконазола [5].

Применение цитостатиков может привести к сенсорной нейропатии, основными симптомами которой являются симметричные парестезии и нарушение чувствительности по типу «чулок» и «перчаток». Мышечная слабость чаще представлена в проксимальных отделах. По данным ряда авторов, это осложнение встречается у 1–100% пациентов [6, 7]. В отличие от винкристиновой полинейропатии после талидомида симптомы могут проявляться длительное время и не регрессируют. Дозовременной связи для талидомида не выявлено. Только в исследовании F.M. Molloy и соавт. кумулятивная доза препарата служила фактором риска для развития нейропатии [6].

Цисплатин. Последствием введения препарата у 76% больных является сенсорная периферическая нейропатия, ее клинические симптомы — парестезии, дизестезии. Мишенью для этого препарата служат задние корешки [8]. Клиническая картина заболевания обычно стертая, поэтому для выявления данного вида нейропатии используют нейропсихологические тесты. Двигательные нарушения минимальны, но их выраженность может увеличиваться при низком содержании магния в сыворотке крови. Цисплатин обладает дозозависимой токсичностью, которую можно уменьшить при совместном применении с амифостином [9].

Электромиография нередко показывает нарушение проводимости по чувствительному нерву; состояние двигательных волокон, как правило, остается в норме.

Таксаны вмешиваются в микротубулярно обоснованный аксональный транспорт. С паклитакселом связано развитие обратимой дозозависимой дистальной сенсорной нейропатии (дизестезии, нарушения чувствительности). Двигательные изменения в виде мышечной слабости, нарушения походки диагностируются редко. M. Markman и соавт. обнаружили, что у 25% больных, лечившихся комбинацией паклитаксела и карбоплатина, возникала периферическая полинейропатия, причем у 40% из них симптомы не регрессировали к 4-му циклу лечения [10].

По данным P.H.E. Hilkens и соавт., комбинация доцетаксела с цисплатином часто ассоциируется с появлением чувствительной нейропатии: при дозе доцетаксела более 200 мг/м^2 у 74% больных возникает слабовыраженная симптоматика [11]. R. Fazio и соавт. указывают на дозу

540 мг/м^2, которая сопряжена с появлением сенсорно-моторной нейропатии [12]. Нейротоксичность высокодозного паклитаксела (825 мг/м^2) уменьшает использование глутамина.

Токсичность **ифосфамида** проявляется судорожным синдромом, нарушениями зрения, слуха, появлением зрительных галлюцинаций, экстрапирамидными расстройствами и, реже, прогрессирующей необратимой комой. Интересен тот факт, что зрительные галлюцинации возникают при закрытых глазах и исчезают при открытых. Степень энцефалопатии зависит от дозы препарата и режима введения: при продленной инфузии нейротоксичность ифосфамида меньше [13]. Симптомы могут усиливаться при совместном применении с барбитуратами.

Одним из новых препаратов, обладающих дозолимитирующей нейротоксичностью, является **неларабин** (2-amino-9-b-darabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine), показанием к применению которого служат резистентные формы Т-клеточных лейкозов и неходжкинских лимфом. По данным S.L. Berg и соавт., из общего числа больных (151 пациент), получивших хотя бы одно введение неларабина, у 27 (18%) был зафиксирован 31 эпизод тяжелой нейротоксичности (3–4-й степени). Симптомами периферической нейропатии были сенсорные и моторные проявления в виде слабости, онемения, парестезии, преимущественно в нижних конечностях. У 28% больных, получивших дозу более 900 мг/м^2, и у 17% — дозу менее 650 мг/м^2, развились те или иные центральные и периферические неврологические побочные эффекты, а именно эпилептический статус, головные боли, сонливость, слабость в конечностях, наступающая через 2 нед после введения неларабина, вплоть да развития синдрома Гийена–Барре. Нейротоксичность усугублялась интратекальным введением цитостатиков и проведением ЦНС-облучения [14].

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Индуцированная лейкоэнцефалопатия — это следствие использования краниального облучения и/или моно-/полихимиотерапии с использованием метотрексата. В патологической картине превалирует демиелинизация с потерей олигодендроглии, появление фокальных или диффузных полей некроза в белом веществе головного мозга, микроангиопатии, дистрофическая кальцификация и глиальное воспаление. Заболевание не распространяется на корковое серое вещество и подкорковые волокна. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявляются кальцификаты (особенно в базальных ганглиях), гиподенсные очаги и расширение субарахноидального пространства (рис. 2).

Классификация лейкоэнцефалопатии по магнитно-резонансной томографии (МРТ) была представлена R.D. Zimmerman и соавт.:

- IV степень определяется как диффузное изменение белого вещества, распространяющееся от желудочков до медуллярного соединения;
- III степень — появление полос гиперинтенсивности различных по толщине с формированием ровных краев вокруг желудочков;
- II степень — появление тонкой непрерывной линии гиперинтенсивности вокруг желудочков;

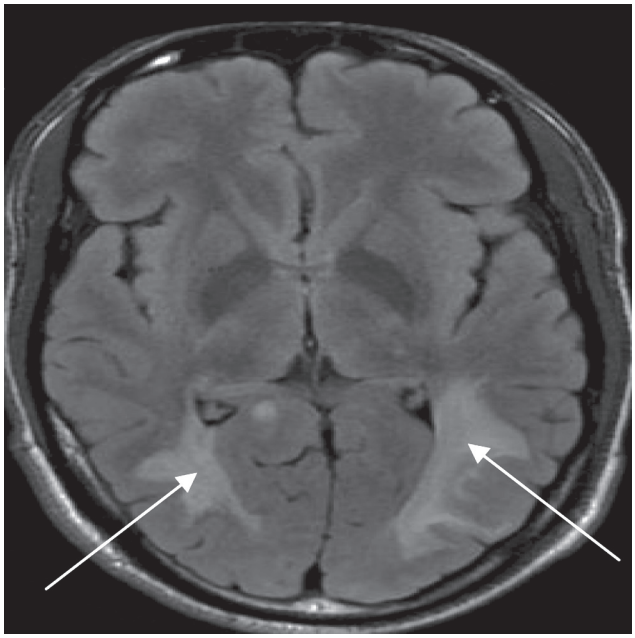

Рис. 2. КТ-изображение: поражение белого вещества теменно-затылочных областей (стрелки)

- I степень — прерывистая перивентрикулярная гиперинтенсивность;
- 0 степень — отсутствие изменений [15].

Клиническими симптомами лейкоэнцефалопатии могут быть деменция, фокальные двигательные нарушения, судорожный синдром, атаксия и внезапная смерть. Краниальное облучение может также привести к интеллектуальному и когнитивному расстройству, нарушающему умственное развитие; изменению концентрации внимания и дефициту памяти, визуально-пространственной обработке информации, изменениям невербальной памяти и соматосенсорной функции.

Среди факторов, увеличивающих риск появления лейкоэнцефалопатии, после краниального облучения выделяют дозу (больше 7 Гр) и объем лучевой терапии (ЛТ), возраст пациента, режим фракционирования [16]. Развитие III–IV степени выраженности лейкоэнцефалопатии чаще связано с облучением всего головного мозга, чем с локальным облучением (50 против 14%).

В последние годы большое внимание уделяется метотрексатиндуцированной лейкоэнцефалопатии. Причиной перивентрикулярного повреждения является задержка клиренса метотрексата из желудочков [17]. В исследование D. Mahoney и соавт. включены сведения о 23 детях с острым лимфобластным лейкозом без первичного поражения ЦНС, лечившихся по программе Группы по изучению опухолей у детей (Pediatric Oncology Group, POG) без краниального облучения [18]. Было выделено 3 группы больных: в группе А пациенты получали по 1000 мг/м^2 метотрексата + 6-меркаптопурин; в группе В — низкие пероральные дозы препарата + 6-меркаптопурин; в группе С — только метотрексат в дозе 1000 мг/м^2. У 39% больных развились те или иные изменения в головном мозге, обнаруженные при КТ и МРТ, при этом достоверно чаще лейкоэнцефалопатия диагностировалась в группах А и С, чем в группе В (75 и 77 против 15%, соответственно).

Механизм развития индуцированной метотрексатом лейкоэнцефалопатии не совсем ясен. Возможно, он связан с истощением запасов фолатов в головном мозге, увеличением концентрации гомоцистеина и токсичных нейротрансмиттеров, что сопровождается эндотелиальным воспалением [18].

БОЛЕЗНЬ МОЙАМОЙА

Постлучевые цереброваскулярные заболевания (болезнь Мойамойа) можно разделить на 2 типа:

- ранние (на 1–20-й нед ЛТ), причина развития: постепенное сужение сосудов головного мозга и геморрагии;
- поздние (через 7 лет – 24 года после облучения), связанные с окклюзией и стенозом церебральных сосудов и развитием коллатеральной базальной сети.

Поздняя форма церебральной васкулопатии приводит к ишемии в виде транзиторных ишемических атак или инфарктам мозга, что нередко сопровождается судорожным синдромом, мышечной гипотонией и деменцией. Чаще всего возникает сужение больших артерий основания мозга, терминальной части внутренней сонной артерии и проксимальной части средней и передней мозговой артерии. В 1995 г. M. Bitzer и H. Topka описали 40 случаев радиационно-индуцированных окклюзивных церебральных вазопатий, из них 77% пришлось на долю детей до 18 лет (49% пациентов моложе 4 лет и 18% на момент облучения были в возрасте до одного года) [19]. В 85% наблюдений симптомы появлялись в первые 8 лет после завершения лечения. Среди взрослых эти последствия встретились реже (33 против 62%). Из факторов риска, предрасполагающих к развитию болезни Мойамойа, выделяют возраст на момент ЛТ моложе 5 лет, наличие у ребенка нейрофиброматоза I типа, облучение гипоталамо-хиазмальной области в дозе свыше 50 Гр.

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА

Несколько реже после проведения ЛТ диагностируются аневризмы. В 1997 г. F.K. Jensen и A. Wagner описали 13 случаев индуцированных интракраниальных аневризм, выявленных через 10 мес – 21 год после облучения [20]. Не найдено прямой корреляции между дозой ЛТ и риском развития аневризмы.

ПОСТЛУЧЕВОЙ НЕКРОЗ

У 5% детей после ЛТ через 6 мес – 2 года может появиться постлучевой некроз. Риск его развития увеличивается с повышением суммарной дозы облучения (более 55 Гр) и дозы фракционирования (более 2 Гр) [21, 22]. Некроз чаще всего связан с поражением эндотелия мелких артерий и артериол, а также с вовлечением белого вещества в связи с высокой чувствительностью олигодендроглии к ионизирующему излучению. С течением времени стенка сосудов утолщается, что сопровождается развитием тромбоза, результатом чего является ишемия мозговой ткани. Другой механизм развития некроза — селективное воспаление олигодендроглии и, как следствие, демиелинизация. Часто возникают нарушения в системе фибринолиза с исчезновением активатора тканевого плазминогена и увеличением содержания активатора урокиназного плазминогена. Эти ферментные нарушения приводят к вазогенному и цитотоксическому отеку. Один из механизмов, усугубляющих некроз, — аутоиммунный [23].

Риск появления радионекроза увеличивается при использовании интерстициальной брахитерапии, стереотаксической радиохирургии, гамма-ножа. Наиболее часто некроз диагностируется после облучения дозой 10 Гр объема больше 10 см^3. Облучение всего головного мозга с повышением риска не коррелирует [24].

В единичных случаях возможно спонтанное разрешение постлучевого некроза.

ПОСТЛУЧЕВАЯ МИЕЛОПАТИЯ

Ранняя постлучевая миелопатия развивается через 6 нед – 6 мес от начала облучения и характеризуется появлением знака Лермитта, т.е. парестезией (покалывание, острые боли) в конечностях и туловище при опускании головы. Полное разрешение этого патологического состояния происходит через 2–9 мес. В основе его лежит демиелинизация задних рогов спинного мозга и латерального спиноталамического пути, связанная с воспалением олигодендроглии.

Поздняя постлучевая миелопатия является более грозным осложнением и диагностируется у 1–12,5% больных. Данное состояние сопровождается появлением острой и прогрессирующей пара- или тетраплегии, нарушением чувствительности и функции тазовых органов [25]. В патогенезе ведущую роль играют демиелинизация и потеря аксонов, некроз спинного мозга, васкулит, утолщение сосудистой стенки, телеангиоэктазии, фибриноидный и периваскулярный фиброз [26]. Риск развития миелопатии четко связан с дозой фракционирования (более 2 Гр) и суммарной очаговой дозой (более 6 Гр).

МИЕЛОПАТИЯ, ВОЗНИКАЮЩАЯ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Этиология химиоиндуцированных миелопатий до конца не ясна. Известен прямой токсический эффект препаратов (метотрексата, цитозин-арабинозида, тиотепы), уменьшающих уровень фолатов в спинном мозге.

Чаще всего миелопатии возникают после интратекального введения метотрексата, особенно при менингеальных формах злокачественного заболевания, так как в этих ситуациях увеличивается концентрация препарата в спинномозговой жидкости, и пролонгируется его экспозиция.

Другим лекарственным средством, вызывающим миелопатию, является цитозин-арабинозид [27]. S.F. Dunton и соавт. описали 23 случая появления миелопатии после интратекального введения препарата: у 10 больных не имелось признаков нейролейкемии, у 2 была преходящая параплегия, 8 пациентов умерли, 3 находились на аппарате искусственной вентиляции легких; у остальных симптомы параплегии персистировали. Из неблагоприятных факторов риска авторы выделяют сочетанное введение интратекального и внутривенного высокодозного цитозин-арабинозида [27]. J. Watterson и соавт. к факторам риска относят первичное облучение спинного

Таблица. Базовые принципы медицинского наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного новообразования [29]

Принципы наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного заболевания
• Наблюдение от постановки первичного диагноза до возможной смерти (независимо от возраста)
• Постоянный контакт между пациентом и координатором, который может организовать необходимое обследование и лечение у любого «узкого» специалиста
• Многопрофильная бригада врачей с постоянной связью между единым координатором, специалистами-онкопедиатрами и взрослыми онкологами
• Наблюдение за общим здоровьем пациента (а не только пораженной системой или органом), что включает его семью, культурную и духовную жизнь

мозга, тотальную дозу облучения (более 30 Гр) и ежедневное введение препарата [28].

К симптомам миелопатии, вызванной введением химиопрепаратов, относятся мышечная слабость и паралич, нарушение чувствительности, связанное с поражением грудного и поясничного отделов позвоночника, нарушение функции тазовых органов (парез кишечника, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). Постцитостатический некроз может развиваться как в сером (латеральные и задние рога), характерном для метотрексатиндуцированной миелопатии, так и в белом веществе спинного мозга (миелин) после введения цитозин-арабинозида [28].

Прогноз описанных миелопатий крайне неблагоприятный, и большинство детей погибает от персистирующей параплегии.

Планомерное изучение отдаленных последствий лечения рака у детей, начавшееся в 90-х гг. прошлого столетия, в настоящее время необходимо проводить по двум направлениям, специально создаваемым научными группами и на базе отделений для обследования и лечения взрослых, которые в детстве страдали той или иной формой злокачественного процесса. Основные принципы наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного заболевания, приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. *СПб.: Из-во «Политехника»*. 2002. 399 с.
2. Postma T.J., Heimans J.J. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 2000; 11: 509–13.
3. Pal P.K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyog Clin Neurophysiol*. 1999; 39: 323–30.
4. Moudgil S.S., Riggs J.E. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 1136–8.
5. Jeng M.R., Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 18: 137–42.
6. Molloy F.M., Floeter M.K., Syed N.A., Sandbrink F., Culcea E., Steinberg S.M., Dahut W., Pluda J., Kruger E.A., Reed E., Figg W.D. Thalidomide neuropathy in patients treated for metastatic prostate cancer. *Muscle Nerve*. 2001; 24: 1050–7.
7. Calabrese L., Fleischer A.B. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*. 2000; 108: 487–95.
8. Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Kanz L., Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer*. 1999; 83: 866–9.
9. Planting A.S.T., Catimel G., deMulder P.H.M., de Graeff A., Höppener F., Verweij J., Oster W., Vermorken J.B. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 1999; 10: 693–700.
10. Markman M., Kennedy A., Webster K., Kulp B., Peterson G., Belinson J. Neurotoxicity associated with a regimen of carboplatin (AUC 5–6) and paclitaxel (175 mg/m^2 over 3 h) employed in the treatment of gynecologic malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001; 127: 55–8.
11. Hilkens P.H.E., Pronk L.C., Verweij J., Vecht C.J., van Putten W.L., van den Bent M.J. Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer*. 1997; 75: 417–22.
12. Fazio R., Quattrini A., Bolognesi A. Docetaxel neuropathy: a distal axonopathy. *Acta Neuropathol*. 1999; 98: 651–3.
13. Cerny T., Küpfer A. The enigma of ifosfamide encephalopathy. *Ann Oncol*. 1992; 3: 679–81.
14. Berg S.L., Blaney S.M., Devidas M., Lampkin T.A., Murgo A., Bernstein M., Billett A., Kurtzberg J., Reaman G., Gaynon P., Whitlock J., Krailo M., Harris M.B. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (15): 3376–82.
15. Zimmerman R.D., Fleming C.A., Lee B.C.P., Saint-Louis L.A., Deck M.D. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *Am J Neuroradiol*. 1986; 7: 13–20.
16. Constine L.S., Konski A., Ekholm S., McDonald S., Rubin P. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988; 15: 319–30.
17. Duffner P.K., Cohen M.E., Berger P., Parthasarathy K.L., Bakshi S., Ettinger L.J., Freeman A. Abnormalities of CT scans and altered methotrexate clearance in children with central nervous system leukemia. *Ann Neurol*. 1981; 10: 286–287.
18. Mahoney D., Shuster J., Nitschke R. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1712–22.
19. Bitzer M., Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke*. 1995; 26: 131–6.
20. Jensen F.K., Wagner A. Intracranial aneurysm following radiation therapy for medulloblastoma. *Acta Radiol*. 1997; 38: 37–42.

21. Tandon N., Vollmer D.G., New P.Z., Hevezi J.M., Herman T., Kagan-Hallet K., West G.A. Fulminant radiation-induced necrosis after stereotactic radiation therapy to the posterior fossa. *J Neurosurg*. 2001; 95: 507–12.
22. Marks J.E., Wong J. The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time and fractionation. Prog Exp Tumor Res. 1985; 29: 210–8.
23. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy – and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000; 217: 377–84.
24. Chin L.S., DiBiase S. Radiation following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow-up. *J Neurosurg*. 2001; 94: 899–904.
25. Liu C.Y., Yim B.T., Wozniak A.J. Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy. Ann Pharmacother. 2001; 35: 188–91.
26. Rampling R., Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11: 627–32.
27. Dunton S.F., Nitschke R., Spruce W.E., Bodensteiner J., Krous H.F. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine-arabinoside. A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer*. 1986; 57: 1083–8.
28. Watterson J., Toogood I., Nieder M., Morse M., Frierdich S., Lee Y., Moertel C.L., Priest J.R. Excessive spinal cord toxicity from intensive central nervous system-directed therapies. *Cancer*. 1994; 74: 3034–41.
29. Oeffinger K.C. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer. Current. Probl. *Cancer*. 2003; 27: 143–67.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник группы терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (921) 335-75-88,
e-mail: Kulevadoc@yandex.ru
Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ, заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** deton.hospital31@inbox.ru
Колыгин Борис Александрович, доктор медицинских наук, профессор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С.А. Кулева[1, 2], **М.Б. Белогурова**[2], **Б.А. Колыгин**[1]

[1] Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 2

В настоящее время появилось множество исследований об отсроченных нейрокогнитивных дефицитах у детей, лечившихся от злокачественных опухолей. Степени дисфункций являются следствием комплекса факторов, зависящих от возраста ребенка, нейроанатомического повреждения, обусловленного самой опухолью, хирургическим лечением, радио- и химиотерапией и др. Многие вылечившиеся пациенты имеют повышенные риски не только в обучении, но и психологическом и социальном развитии.

Ключевые слова: дети, рак, лечение, отдаленные нейрокогнитивные дисфункции.

За последние полвека отмечается значительное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. В связи с этим увеличивается популяция людей, которые в младенческом и детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной опухоли. Так, по данным S. Weiner и соавт., среди 20–39-летних жителей США один из 640 человек в детстве был пролечен от злокачественного заболевания [1]. K. Oeffinger и M. Hudson сообщают, что в США к началу XXI в. популяция леченых от рака в детском и подростковом возрасте превысила 270 000 человек [2], при этом среди проживших после лечения 5 лет и более 24,4% страдали острым лейкозом, 18,5% — опухолями мозга, 14,2% — злокачественными лимфомами, реже (4,8–7,7%) — опухолями мягких тканей, костей, почек (табл. 1).

Если при становлении детской онкологии как научной дисциплины (60-е гг. прошлого столетия) основной целью было излечение любой ценой, то с развитием методов терапии и стабилизацией отдаленных результатов на достаточно высоком уровне настало время обратить внимание и на цену, которую приходится платить пациенту за выздоровление [4]. С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии — лучевой (ЛТ) и полихимической (ПХТ), включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции органов (сердце, гонады, нарушение фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни). Поскольку сравнительно молодой возраст предполагает продолжительную жизнь излеченных пациентов, отсроченные последствия лечения имеют даже бóльшее значение, чем острые осложнения предпринимавшейся терапии. Следует отметить, что эта уникальная группа пациентов, которых условно можно считать излеченными от рака, представляет большой интерес как в практическом, так и в научном плане.

Применение лучевой терапии в онкологии началось в 1899 г. Цель облучения — уничтожение опухолевых клеток с минимальным поражением окружающих опухоль здоровых тканей, что достаточно четко зависит от технических условий облучения и методов определения границ опухоли. Растущие ткани детского организма более чувствительны к ионизирующему излучению, чем у взрослых, что и объясняет высокую частоту отсроченных ятрогенных последствий лучевой терапии. Отсроченные эффекты лучевой терапии могут проявляться как достаточно рано после лечения (перикардит, пульмонит), так и спустя годы и даже десятилетия (дисфункция познавательных возможностей и вторые опухоли). Частота и тяжесть побочных эффектов зависит от полей и типа облучения, фракционной и кумулятивной лучевой дозы, возраста пациента на момент лечения. Следует отметить, что улучшение техники облучения, отмечающееся в последние

S.A. Kulyova[1, 2], **M.B. Belogurova**[2], **B.A. Kolygin**[1]

[1] N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tardive Neurotoxicity of Antineoplastic Therapy in Children: Part 2

Now there are more evidences that many children treated for tumors experience long-term neurocognitive deficits. Degrees of dysfunctions are determined by complex factors depending on the child's age, neuroanatomical damage caused by tumor and surgery, radiotherapy and chemotherapy, and other. Cognitive outcomes therefore affect not only intellectual and educational, but also social and psychological functioning. The article presents an overview of late neurocognitive dysfunctions.

Key words: children, cancer, therapy, long-term neurocognitive dysfunctions.

Таблица 1. Пятилетняя выживаемость больных в возрасте от 0 до 19 лет, пролеченных в 1992–1999 гг. [3]

Вид злокачественного заболевания	Частота, % к общему числу заболевших	Пятилетняя выживаемость, %
Лейкоз	24,4	67,9
Опухоли центральной нервной системы	18,5	70,8
Неходжкинская лимфома	7,7	79,0
Опухоли мягких тканей	7,1	72,1
Лимфома Ходжкина	6,5	94,2
Опухоли почек	4,8	74,2
Опухоли костей	4,8	68,1
Прочие	26,2	91,4

десятилетия, сочетается с внедрением в практику так называемых рискадаптированных программ лечения, создаваемых с учетом прогностических факторов и позволяющих уменьшить как лучевые, так и цитостатические нагрузки на растущий детский организм. В свою очередь, подобный подход позволяет надеяться на уменьшение числа ятрогенных эффектов обоих видов терапии (облучения и химиотерапии).

Облучение головного мозга используется при лечении опухолей мозга, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Головной мозг попадает в поле облучения при проведении ЛТ сарком головы и шеи, ретинобластомы. Общепринятым при медуллобластоме является краниоспинальное облучение в дозе 35 Гр с дополнительным подведением 20 Гр на заднюю черепную ямку. Высокие дозы локального облучения (опухоль + ее край) используются и при лечении глиальных новообразований и краниофарингиом. Многие годы облучение применялось для профилактики поражения оболочек головного мозга при ОЛЛ, при этом в 1960–1980 гг. прошлого столетия использовалась суммарная очаговая доза 24 Гр. Улучшение системной профилактики нейролейкемии, а также поздние эффекты облучения в виде когнитивных дисфункций и вторичных опухолей привели к отказу от профилактического облучения оболочек головного мозга. В настоящее время лишь у больных из группы высокого риска рецидива ОЛЛ и при первичном вовлечении центральной нервной системы (ЦНС) применяется облучение в дозах 12–18 Гр. В области головы и шеи локализуется около 10% рабдомиосарком, при комплексном лечении которых после полихимиотерапии применяется облучение в высоких дозах — 40–50 Гр — при невозможности локального контроля хирургическими методами. Подобные дозы получают и пациенты с другими саркомами мягких тканей. При распространении ретинобластомы в мягкие ткани орбиты или на зрительный нерв наряду с химиотерапией используется облучение в дозе 40 Гр.

Наиболее значимыми нежелательными поздними эффектами после облучения головного мозга и химиотерапии являются когнитивные дисфункции: восприятие, обработка, анализ, запоминание, хранение и обмен информацией, а также построение алгоритма и программы действия. Выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства. Умеренные мозговые дисфунции, как правило, выходят за рамки возрастной нормы и характеризуются повышенной утомляемостью при выполнении умственной работы, снижением памяти, внимания и способности к обучению. К тяжелым расстройствам можно причислить варианты деменции.

Снижение умственного развития наблюдается у детей, подвергшихся ЦНС-терапии (краниальному облучению, интратекальным введениям, использованию высоких доз метотрексата). Чаще это больные с острым лимфобластным лейкозом и неходжкинскими лимфомами, а также опухолями головного мозга [5]. Чем моложе ребенок на момент агрессивной терапии, тем бо льшие нейрокогнитивные расстройства у него диагностируются. Научной группой C.L. Rubenstein и соавт. из Лос-Анджелесского детского госпиталя было обследовано 24 ребенка с ОЛЛ, которые подвергались профилактическому облучению оболочек головного мозга в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр с интратекальным и внутривенным введениям метотрексата [6]. Был проанализирован коэффициент умственного развития (intelligence quotient, IQ) пациентов до лечения, через 1 и 4 года после терапии. Достоверное снижение IQ (в среднем в 6–7 раз) наблюдалось через 4 года после завершения лечебной программы.

Уникальное исследование было проведено в Детской больнице святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital; Мемфис, штат Теннесси), в котором сравнивали нейрокогнитивное развитие в группах больных после краниального облучения в СОД 24 Гр, 18 Гр и группе без облучения ЦНС [7]. Все пациенты получали интратекально и внутривенно метотрексат. При сроке наблюдения 6,8–8,4 года не найдено достоверных различий в изменении IQ в группах, однако 22–30% всех детей все-таки имели низкий IQ по сравнению со здоровой популяцией того же возраста. Отсутствие различий в группах авторы объяснили разницей в дозе парентерально вводимого метотрексата: в когорте детей, подвергшихся облучению в СОД 18 Гр, доза метотрексата была наименьшей; в когорте с СОД 24 Гр суммарная доза препарата в 1,5 раза превосходила дозу, используемую в первой группе; в третьей группе (без краниального облучения) доза метотрексата была больше в 10,7 раз, чем в первой группе.

В исследованиях K.A. Espy и соавт. у больных с ОЛЛ через 4 года после ЦНС-терапии IQ оставался стабильным, однако нейрокогнитивные нарушения касались речевых и зрительно-двигательных навыков [8].

Риск развития мозговой дефицитарности увеличивается при использовании в схемах лечения дексаметазона вместо преднизолона, что показано в исследованиях D.P. Waber и соавт. [9].

Таблица 2. Исследования нейрокогнитивной функции у пациентов, выживших после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Исследование	Методы		Исходы	
	Материал	Дизайн	Результат	Примечание
1	2	3	4	5
Kaleita T.A. и соавт. [17]	Дети до 1 года (n = 4)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка развития до и через 2–6 лет после ТГСК	Во всех случаях нормальное нейропсихическое развитие, изменений с течением времени не было	Первое исследование: 2 детей получили ТОТ, 2 — ВД ПХТ
Pot-Mees C.C. [18]	Дети 5–18 лет (n = 23)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка IQ и обучения до и через 6 мес и 1 год после ТГСК, 2 сравниваемые группы	Не было изменений в IQ и обучении	В исследование были включены больные с генетически детерминированными нарушениями, из-за которых результат был труден для интерпретации
Smedler A.C. и соавт. [19]	n = 36: • моложе 3 лет (n = 10) • 3–11 лет (n = 15) • 12–17 лет (n = 11)	Не было оценки до ТГСК, доноры вошли в группу контроля, период наблюдения — 1–6 лет, стандартизованная оценка развития, IQ и нейропсихологического статуса	Не было нарушений в старшей группе; в группе 3–11 лет отмечена тенденция к перцепционным (относящийся к восприятию) и мелко моторным нарушениям; в группе до 3 лет с ТОТ отмечена средняя степень задержки умственного развития	2 ребенка до 3 лет без использования ТОТ развивались нормально
McGuire T. и соавт. [20]	Дети до 18 лет (n = 178)	Ретроспективное исследование. 110 больным проведена стандартизованная оценка развития, IQ до ТГСК, 68 — через 1–12 лет	Не было изменений до и после ТГСК в группах; состояние нейрокогнитивной функции зависело от дозы ЛТ, возраста больного на начало ЛТ	Публикация только в виде тезисов
Kramer J.H. и соавт. [21]	Дети до 18 лет: (преобладали дети до 6 лет) n = 67 (оценка через 1 год после ТГСК); n = 26 (оценка через 3 года после ТГСК)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка развития и IQ у детей до, через 1 и 3 года после ТГСК	Значимое снижение IQ через 1 год после ТГСК; не было значимой связи между типом ТГСК, возрастом и полом. Нейрокогнитивная дисфункция сохранялась до 3 лет после ТГСК	Очень молодой возраст пациентов (средний возраст 45 мес) ограничивал оценку функции
Phipps S. и соавт. [22, 23]	Дети до 18 лет: n = 102 (оценка через 1 год после ТГСК); n = 54 (оценка через 3 года после ТГСК)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка IQ и обучения и нейропсихологической функции до, через 1, 3 и 5 лет после ТГСК	Не было достоверного снижения IQ через 1 и 3 года после ТГСК. Возраст достоверно влиял на прогноз: у пациентов моложе 3 лет отмечено снижение показателей. ТОТ не влиял на прогноз	Самое большое проспективное исследование. Доказано, что при использовании ТГСК + ТОТ имеется минимальный риск развития нейрокогнитивных дисфункций у детей старше 6 лет
Simms S. и соавт. [24]	n = 25, оценка до, через 1 и 2 года (когорта из 238 детей оценивалась до ТГСК)	Проспективное исследование с оценкой нейрокогнитивной функции до, через 1, 2 и 5 лет	Не было достоверных изменений в когнитивных и познавательных функциях, не было различий в исходах в группах с разными режимами кондиционирования (ТОТ или ВД ПХТ); у 3 из 4 детей до 3 лет диагностировано снижение IQ	Из факторов риска авторы выделяют молодой возраст больных. Несмотря на отсутствие нейрокогнитивных дисфункций, родители детей отмечали трудности в их обучении
Arvidson J. и соавт. [25]	Дети до 18 лет n = 26	Больные подвергались оценке в интервале 2–11 лет после ТГСК	IQ был в пределах нормальных значений и не изменялся со временем. Незначительные проблемы с вниманием и памятью. Предрасполагающим фактором являлся возраст больного	Все пациенты подверглись ауто-ТГСК, в режиме кондиционирования у большинства из них использовалось ТОТ в дозе 7,5 Гр
Daniel Llach M. и соавт. [26]	Дети 4–15 лет n = 22	Проспективное исследование. Оценка IQ до и через 1 год после ТГСК	Не было достоверных изменений в IQ	При IQ < 100 до ТГСК изменений после не выявлено, при IQ > 100 отмечено его снижение после ТГСК

Примечание. ТОТ — тотальное облучение тела, ВД ПХТ — высокодозная полихимиотерапия, IQ — коэффициент интеллекта, ЛТ — лучевая терапия.

Внимание — широкое понятие, включающее в себя группу взаимосвязанных когнитивных процессов, таких как сигнал тревоги и ориентация на стимуляцию, селективное внимание на ситуацию с игнорированием ненужной информации, фокусирование внимания, переключение его на новый сигнал [10]. Рабочая память — другая характеристика когнитивного процесса, которая определяется как возможность удерживать важную задачу в голове при одновременном осуществлении операций с этой информацией. Рабочая память поддерживает когнитивные функции (стратегия, целенаправленная активность), вовлекая активные процессы (например, устойчивую память), регуляцию и контроль (т.е. селективное внимание) информации. При изучении дефицита внимания у детей, излеченных от ОЛЛ, часто используется парадигма от простой к более сложной задаче, требующей селективного внимания и переключения к другим заданиям. K.A. Lockwood и соавт. провели исследование оценки внимания у 56 больных [11], подвергшихся краниальному облучению с ПХТ, с использованием различных теоретических моделей внимания, предложенных J. Rodgers и соавт. [12]. Авторами показано, что у детей после краниального облучения больше нарушений в скорости обработки информации и фокусирования внимания, а также ментальных переключений по сравнению с группой пациентов, леченых без облучения. Кроме того, авторами доказано, что дети, излеченные от ОЛЛ, имеют ограничение удержания важной информации.

J. Schatz и соавт. опубликовали исследование, в котором отслеживается развитие нейрокогнитивных дисфункций у выживших после лейкоза пациентов [13]. Результаты работы показали, что у больных, получавших краниальное облучение, чаще выявляются сниженная скорость восприятия информации, уменьшение IQ и рабочей памяти по сравнению со здоровой популяцией. Пациенты, не получавшие ЛТ оболочек головного мозга, не имеют названных проблем.

Психологическая дезориентация, нарушения настроения, проблемы поведения, посттравматический стресс могут встречаться у 10–20% пациентов. В исследовании Группы по изучению выживаемости после рака (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS), в которое включены сведения о 9535 пациентах, у 44% выявлен хотя бы один неблагоприятный фактор здоровья, включающий общее здоровье, умственное развитие, функциональный статус, болевой синдром, беспокойство и/или страх, связанный с болезнью [14]. Повышенный риск таких нарушений чаще был замечен у больных женского пола, пациентов с низким доходом или без высшего образования.

В другом исследовании [15], включившим сведения о 226 взрослых, пролеченных в детском возрасте по поводу злокачественной опухоли, 29 (12,83%) сообщили о суицидальных мыслях. Суицидальные симптомы были связаны с противоопухолевым лечением и посттерапевтическим умственным и физическим нарушением. Стрессы, связанные с лечением, могут привести к поведению, ставящему под угрозу здоровье (курение, недостаточная физическая нагрузка, недозированная инсоляция и т.д.).

Из факторов риска, неблагоприятных в отношении развития нейрокогнитивных дисфункций, хорошо известны возраст пациента, пол (женский), социоэкономический статус, методы и длительность лечения [16].

В последнее время у больных злокачественными заболеваниями высокой группы риска активно применяется высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) периферической крови и/или костного мозга. В табл. 2 представлены исследования нейрокогнитивной функции у больных, подвергшихся этому методу терапии. Из табл. видно, что исследования нейрокогнитивной функции в педиатрической популяции малочисленны, поскольку ограничены методологически. Тем не менее полученные сведения различных авторов указывают на такой прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на риск развития нейрокогнитивных дисфункций, как возраст больного на момент ТГСК. Для пациентов старше 6 лет даже при тотальном облучении тела риск развития поздних познавательных и обучающих нарушений минимален. У детей до 6 лет (особенно до 3 лет) когнитивные расстройства после ТГСК выражены в большей степени.

Помимо физикального и неврологического осмотра пациентов необходимо инструментальное обследование. Достаточно простым и информативным диагностическим методом является электроэнцефалография (ЭЭГ), на которой наблюдается определенная тенденция изменений биоэлектрической активности мозга (снижение представленности альфа-ритма, нарастание доли медленной тета- и дельта-активности, акцентуации межполушарной асимметрии, снижение реактивности ЭЭГ на звуковую и световую стимуляцию). Ультразвуковая допплерография позволяет оценивать экстра- и внутримозговой кровоток. Из современных методов нейровизуализации наибольшее значение имеют МРТ головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, протонно-резонансная спектроскопия и др., которые позволяют оценить функциональное состояние головного мозга. Клинико-инструментальное обследование и нейропсихологическое тестирование при выявлении мозговых дисфункций необходимо проводить ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiner S.L., Simone J.V., Hewitt M. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. *Washington, DC*. Nat Ac Sci. 2003; 32.
2. Oeffinger K.C., Hudson M.M. Long-term complication following childhood and adolescent cancer: foundation for providing risk-based health care for survivors. *CA: A Cancer J Clin*. 2004; 54: 208–36.
3. Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. *National Cancer Institute, Bethesda, M.D*. 2003.
4. Meadows A.T., Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequalae in survivors of childhood cancer. In: Status of the curability of childhood cancer. Van Eysp., Sullivan M. (eds). *New York: Raven Press*. 1980. P. 263–276.

5. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000; 15: 603–630.
6. Rubenstein C.L., Varni J.W., Katz E.R. Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: a prospective analysis. *Dev Behav Pediatr*. 1990; 11: 301–5.
7. Mulhern R.K., Fairclough D., Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18 Gy, 24 Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 1348–56.
8. Espy K.A., Moore I.M., Kaufmann P.M., Kramer J.H., Matthay K., Hutter J.J. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol*. 2001; 26: 1–9.
9. Waber D.P., Carpentrieri S.C., Klar N., Silverman L.B., Schwenn M., Hurwitz C.A., Mullenix P.J., Tarbell N.J., Sallan S.E. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22: 206–13.
10. Posner M.I., Peterson S.E. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990; 13: 25–42.
11. Lockwood K.A., Bell T.S., Colegrove R.W. Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol*. 1999; 24: 55–66.
12. Rodgers J., Horrocks J., Britton P.G., Kernahan J. Attention ability among survivors of leukaemia. *Arch Dis Child*. 1999; 80: 318–23.
13. Schatz J., Kramer J.H., Ablin A., Matthay K.K. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. 2000; 14: 18–200.
14. Hudson M.M., Mertens A.C., Yasui Y., Hobbie W., Chen H., Gurney J.G., Yeazel M., Recklitis C.J., Marina N., Robison L.R., Oeffinger K.C. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003; 290: 1583–92.
15. Recklitis C.J., Diller L.R., Li X., Najita J., Robison L.L., Zeltzer L. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (4): 655–61.
16. Waber D.P., Urion D.K., Tarbell N.J., Niemeyer C., Gelber R., Sallan S.E. Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Dev Med Child Neurol*. 1990; 32: 238–48.
17. Kaleita T.A., Shields W.D., Tesler A., Feig S. Normal neurodevelopment in four young children treated for acute leukemia or aplastic anemia. *Pediatrics*. 1989; 83: 753–7.
18. Pot-Mees C.C. The psychological aspects of bone marrow transplantation in children. *Delft: Eburon*. 1989.
19. Smedler A.C., Nilsson C., Bolm P. Total body irradiation: a neuropsycholodical risk factor in pediatric bone marrow transplant recipients. *Acta Pediatr*. 1995; 84: 325–30.
20. McGuire T., Sanders J.E., Hill J.D. Neuropsychological function in children given total body irradiation for marrow transplantation. *Exp Hematol*. 1991; 19: 578.
21. Kramer J.H., Crittenden M.R., DeSantes K., Cowan M.J. Cognitive and adaptive behavior 1 and 3 years following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 607–13.
22. Phipps S., Brenner M., Heslop H., Krance R., Jayawardene D., Mulhern R. Psychological effects of bone marrow transplant on children: preliminary report of a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 16: 829–35.
23. Phipps S., Dunavant M., Srivasatava D.K., Bowman L., Mulhern R.K. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clon Oncol*. 2000; 18: 1004–11.
24. Simms S., Kazak A.E., Gannon T., Goldwein J., Bunin N. Neuropsychological outcome of children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22: 181–4.
25. Arvidson J., Kihlgren M., Hall C., Lonnerholm G. Neuropsychological functioning after treatment for hematologic malignancies in childhood, including autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 16: 9–21.
26. Daniel Llach M., Perez Campdepadros M., Baza Ceballos N., Igual Brull L., Badell Serra I., Puig Reichach T., Cubells Rieró J. Secuelas neuropsicologicas a medio y largo plazo del trasplante de medulla osea en pacientes con enfermedades heamtologicas. *Anales Pediatria*. 2001; 54: 463–7.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник группы терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (921) 335-75-88,
e-mail: Kulevadoc@yandex.ru
Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ, заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** deton.hospital31@inbox.ru
Колыгин Борис Александрович, доктор медицинских наук, профессор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, А.И. Салтанов

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

Роль проводниковой анальгезии в детской онкохирургии при торакальных оперативных вмешательствах

Представлены результаты проспективного, рандомизированного исследования у 90 пациентов, которым в условиях сочетанной анестезии выполнены оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей легких и грудной клетки в объеме резекции легкого, плевры, лобэктомии, с резекцией и удалением одного или нескольких ребер. В первой группе (n = 50) анальгетическим компонентом сочетанной анестезии служила паравертебральная блокада, во второй группе (n = 40) — высокая грудная эпидуральная анальгезия. Вводный наркоз в младшей возрастной подгруппе проводили ингаляционно севофлураном, у детей старшего возраста — внутривенным введением пропофола. Перед интубацией трахеи вводили фентанил и миорелаксанты (цисатракурия безилат или рокурония бромид). Поддержание анестезии во всех случаях проводили ингаляционно севофлураном (1 МАК). Паравертебральную и эпидуральную блокады выполняли в соответствии с существующими правилами. ***Выводы****. Анальгетический эффект продленной паравертебральной блокады в операционный период сопоставим с таковым при эпидуральной анальгезии.*

Ключевые слова: паравертебральная блокада, эпидуральная анальгезия, торакальные операции, детская онкология.

Во всем мире наблюдается рост онкологической заболеваемости у детей, в том числе опухолей грудной клетки и легких первичного и метастатического происхождения. Наиболее частой причиной первичных злокачественных опухолей грудной клетки у детей является саркома Юинга и опухоли семейства саркомы Юинга. Кроме костной и внекостной саркомы Юинга, к ним относятся также периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли. Особой формой нейроэктодермальной опухоли является так называемая опухоль Аскина, отличающаяся высокой степенью злокачественности и встречающаяся относительно редко. Она возникает из грудной стенки, проникает в соседние ребра, может иногда поражать смежные структуры, такие как легкие и диафрагма. Лечение состоит из пред- и послеоперационной (радио-) химиотерапии, радикального удаления опухоли и смежных тканей [1].

В педиатрической практике у детей с солидными опухолями часто возникают отдаленные метастазы. Наиболее типичным органом, который при этом поражается, являются легкие. По данным разных авторов, изолированное метастатическое поражение легких выявляется у 6–35% больных злокачественными новообразованиями. При этом наиболее часто поражение легких определяется при остеогенной саркоме, нейробластоме, нефробластоме, синовиальной саркоме, альвеолярной рабдомиосаркоме, гепатобластоме, гепатоцеллюлярном раке [2–4]. Наличие метастазов в легких связано с неблагоприятным прогнозом для детей. Многочисленные исследования показывают, что

E.I. Belousova, N.V. Matinyan, A.I. Saltanov

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

Assessment of Efficiensy Paravertebral Analgesia for Thoracic Surgery in Pediatric Oncology

The article presents the results of prospective randomized study consisted of patients (n = 90) with malignant tumors of lungs and chest wall, undergoing surgeries for lung, pleura resections, lobectomy, one or several ribs resection under combined anesthesia. The choice of analgetic component of combined anesthesia for the first group (n = 50) was paravertebral block (PVB), for the second group (n = 40) — high thoracic epidural block (EB). Induction of anesthesia was performed with inhalational Sevoflurane for minors and with intravenous Diprivan for seniors. Fentanyl and myorelaxants (cysatracurium or rocuronium bromide) were administered before intubation. Anesthesia was maintained with inhalational Sevoflurane (1 MAC) in all the cases. Paravertebral and epidural blocks were performed according to current protocols.

It was determined that analgesic effect of prolonged paravertebral block for operative pain control after thoracotomy was equal to the one of epidural block.

Key words: paravertebral block, epidural analgesia, thoracic surgery, pediatric oncology.

полное удаление метастазов в легких является обязательным для выживания пациентов [5, 6]. Агрессивный диагностический, терапевтический и хирургический подход представляется оправданным. Хирургический метод диагностики и лечения метастатических опухолей легких до настоящего времени признается основным. В его эволюции нашли отражение этапные достижения хирургии, анестезиологии и реанимации [7, 8].

Основными принципами анестезиологического обеспечения торакальных оперативных вмешательств у детей являются их раннее пробуждение и активизация при полноценной антиноцицептивной защите. Для реализации этих принципов при проведении торакальных оперативных вмешательств методы регионарной анальгезии включены в схему общей сбалансированной анестезии [9]. Методы регионарной анальгезии используют исходя из концепции мультимодальной сбалансированной анестезии [1, 10]. Одним из основных преимуществ является возможность обеспечения продленного эффективного обезболивания в течение всего хирургического вмешательства с переходом на послеоперационный период. Поддержание анальгезии может быть обеспечено путем эпидуральной инфузии местных анестетиков в комбинации с различными адъювантами. По рекомендациям Европейского общества регионарной анестезии и лечения боли (European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy, ESRA), продленная эпидуральная анальгезия (ЭА) показана пациентам с тяжелой сопутствующей патологией либо при проведении расширенного объема оперативного вмешательства.

Альтернативой ЭА может служить проведение продленной паравертебральной блокады (ESRA), которая обеспечивает надежную афферентную защиту в условиях ипсилатеральности ноцицептивного потока к задним рогам C7-Th11 спинного мозга при торакальных оперативных вмешательствах. В настоящее время паравертебральная блокада (ПВБ) может использоваться при наличии противопоказаний к эпидуральной анальгезии (коагулопатия, неврологические заболевания, сложная торакальная спинальная анатомия), а также у пациентов, которым желательно избежать артериальной гипотензии, связанной с двусторонней симпатической блокадой [11].

Целью нашего исследования стало повышение эффективности и безопасности паравертебральной и эпидуральной анальгезии при проведении торакальных оперативных вмешательствах в детской онкохирургии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 2010 по 2013 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» было выполнено проспективное рандомизированное исследование среди 90 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей легких и грудной клетки. Критериями исключения были возраст до 1 года и новообразования средостения. Проведен анализ интраоперационного периода. Больные были разделены на 2 группы случайным образом. В 1-ю группу вошли 50 детей, которым в рамках сочетанной анестезии в качестве регионарного компонента применялась паравертебральная блокада (группа ПВБ), во 2-й группе (40 детей) — эпидуральная анальгезия (группа ЭА). Оперативные вмешательства выполнялись по поводу злокачественных опухолей легких и грудной клетки в объеме резекции легкого, плевры, лобэктомии, с резекцией и удалением одного или нескольких ребер. Большинство оперативных вмешательств осуществлялись торакотомным доступом: в группе ПВБ — у 40 пациентов, в группе ЭА — у 32. Продолжительность операций в группах ПВБ и ЭА составила до 3 ч — у 20 (40%) и 17 (42,5%); более 3 ч — у 30 (60%) и 23 (57,5%) пациентов, соответственно. В обеих группах дети в возрасте от 1 года до 16 лет (медиана возраста 13 ± 3,2 года) получали в ходе оперативного вмешательства однотипное анестезиологическое пособие. Премедикация включала внутримышечные введения промедола по 0,05–0,25 мг/кг, мидазолама по 0,06–0,1 мг/кг, а также антигистаминный препарат димедрол. Вводный наркоз в младшей возрастной подгруппе проводили ингаляционно севофлураном (до 5 об%), у детей старшего возраста индукцию анестезии осуществляли внутривенным введением дипривана (2,0–2,5 мг/кг). Далее проводилось внутривенное введение фентанила по 5 мкг/кг. После введения цисатракурия безилата в дозе 0,2 мг/кг или рокурония бромида по 0,6 мг/кг выполняли интубацию трахеи и проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Поддержание анестезии во всех случаях проводили ингаляционно севофлураном (1 МАК). Миоплегию поддерживали цисатракурия безилатом в дозе 0,1 мг/кг в ч (Нимбекс) или рокурония бромидом по 0,3 мг/кг в ч (Эсмерон) инфузионно. ИВЛ проводилась при параметрах, ограничивающих значительное повышение пикового давления (РЕАК) на вдохе.

Пациентам группы ПВБ в условиях общей анестезии (ОА) и ИВЛ после предварительного ультразвукового исследования (УЗИ) глубины расположения паравертебрального пространства (ПВП) выполняли его пункцию на уровне, соответствующем локализации операционной травмы (Th3-Th4), в положении на боку. При идентификации ПВП методом утраты сопротивления после выполнения аспирационной пробы вводили болюсно половину расчетной дозы (0,3 мл/кг) 0,5% ропивакаина с проведением аспирационной пробы после введения каждых 1–2 мл и под контролем УЗИ. Затем устанавливали катетер, который проводили краниально на 1,5–2 см. В катетер ПВП так же под контролем аспирационной пробы и УЗИ вводили оставшуюся половину дозы.

Пациентам группы ЭА в условиях ОА и ИВЛ выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне, соответствующем локализации операционной травмы (Th4-Th7), в положении на боку; катетер проводили краниально на 3–5 см. Идентификацию эпидурального пространства осуществляли методом утраты сопротивления. Затем в ЭП вводили тест-дозу 0,5–2 мл 2% лидокаина. Через 5 мин начинали инфузию ропивакаина 0,2% в дозе 2 мг/кг в ч. Для обработки материала выделяли следующие этапы:

- базисный (при поступлении пациента в операционную);
- индукция (непосредственно после вводной анестезии);
- начало операции, доступ;
- торакотомия, мобилизация, резекция легкого;
- ушивание торакотомной раны;
- пробуждение, восстановление дыхания.

Статистическая обработка данных

В процессе операции проводился мониторинг в объеме «гарвардского стандарта» (J.H. Eichhorn и соавт., 1986). При длительных оперативных вмешательствах проводили систему мониторного наблюдения за сердечной функцией и гемодинамикой с помощью транспищеводной допплерографии. Регистрировались следующие данные: сердечный выброс (CO), ударный объем (SV), корригированное время потока (FTc), пиковая скорость (PV). После индукции анестезии, на основном этапе, в конце операции и через 1 сут после оперативного вмешательства измерялись и фиксировались значения глюкозы крови. Послеоперационное обезболивание проводили в отделении реанимации до момента перевода ребенка в профильное отделение. Больным групп ПВБ и ЭА с помощью шприцевого насоса-дозатора продолжали введение ропивакаина 0,2% в дозе 2 мг/кг в ч. Регистрация показателей в отделении реанимации производилась в течение 48 ч после оперативного вмешательства. Оценивали количество дней, проведенных в отделении реанимации, структуру послеоперационных осложнений. Изучали количественный и качественный состав используемых средств обезболивания, возникающие осложнения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде M ± m и Me (25-й и 75-й перцентили). Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в ингаляционных анестетиках на этапах операции определялась по данным BIS-мониторинга и не

Таблица 1. Показатели функционального состояния во время операции у больных группы ПВБ (M ± m)

Показатель	Этап операции					
	1	2	3	4	5	6
АДс, мм рт.ст	106 ± 1,9*	88,7 ± 1,5*	84,1 ± 1,7	83,7 ± 1,7	83,6 ± 1,5*	100 ± 1,4*
АДср, мм рт.ст	70 ± 1,4*	61,6 ± 1,3	60,1 ± 1,4	61,2 ± 1,3	62,1 ± 1,5	70 ± 1,4
ЧСС, уд./мин	106 ± 2,9*	96,6 ± 2,0*	94,7 ± 2,1	94,5 ± 1,9	99,5 ± 1,9	104,4 ± 1,7

Примечание. АДс — систолическое артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений. Этапы операции: 1 — базис, 2 — индукция, 3 — доступ, 4 — торакотомия, 5 — ушивание, 6 — пробуждение.
* — $p < 0,05$ в сравнении с группой ЭА.

Таблица 2. Показатели функционального состояния во время операции у больных группы ЭА (M ± m)

Показатель	Этап операции					
	1	2	3	4	5	6
АДс, мм рт.ст	111,8 ± 2,0	92,3 ± 2,0	85,2 ± 2,1	84,3 ± 1,8	82,6 ± 2,2	109,3 ± 1,3
АДср, мм рт.ст	72,5 ± 1,1	65,2 ± 1,3	62,0 ± 1,1	58,7 ± 1,1	59,8 ± 1,9	72 ± 1,5
ЧСС, уд./мин	115,5 ± 2,5	103,8 ± 2,1	97,3 ± 2,1	99,7 ± 2,2	99,2 ± 2,2	107,3 ± 1,9

Примечание. АДс — систолическое артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление.

Таблица 3. Ударный объем гемодинамических параметров в группах ПВБ и ЭА, Me (25–75%)

Показатель, Mv%	Показатель, Mv%	
	ЭА	ПВБ
АДс	13,2 (11,7–21,3)	7,4 (4,0–10,8)*
САД	11,7 (8,2–16,0)	8,3 (6,9–10,8)*
ЧСС	7,4 (4,0–10,8)	8,0 (4,5–10,2)

Примечание. * — $p < 0,05$. АДс — систолическое артериальное давление, RPP — индекс Робинсона.
Здесь и в табл. 4, 5: ПВБ — паравертебральная блокада, ЭА — эпидуральная анальгезия.

Таблица 4. Показатели кислотно-основного состояния крови во время операции у больных групп ПВБ и ЭА (M ± m)

Этапы	ПВБ			ЭА		
	1	2	3	1	2	3
pH	7,44 ± 0,01	7,35 ± 0,02	7,35 ± 0,01	7,41 + 0,01	7,38 ± 0,01	7,37 ± 0,02
pCO_2, мм рт.ст	33,2 ± 1,0	41,5 ± 1,4	41,9 ± 1,4	36,5 ± 1,0	41,3 ± 2,1	40,7 ± 2,4
BE, ммоль/л	1,0 ± 1,7	2,0 ± 1,9	1,5 ± 2,3	1,8 ± 2,6	1,4 ± 2,6	1,7 ± 2,9
Глюкоза, ммоль/л	3,0 ± 0,8	3,8 ± 1,1	4,8 ± 0,9	3,0 ± 0,9	4,0 ± 1,3	4,3 ± 0,7

Примечание. 1 — после индукции, 2 — после осуществления доступа, 3 — перед ушиванием операционной раны.

Таблица 5. Показатели кислотно-основного состояния крови во время операции у больных групп ПВБ и ЭА (M ± m)

Группа	Продолжительность операции, мин	Кровопотеря, мл/кг	Темп инфузии, мл/кг в ч	Темп диуреза, мл/кг в ч
ПБ	190 (175–260)	1,5 (1,0–2,95)	9,0 (6,5–10,0)*	2,4 (1,9–3,0)*
ЭА	230 (197–292)	2,9 (1,1–8,5)	9,3 (6,7–11,0)	2,0 (1,4–3,0)

Примечание. * — $p < 0,05$.

имела существенных различий в группах исследования. Потребность в севофлуране в группе ПВБ составила 2,23±0,6 об%, а в группе ЭА — 2,25±0,5 об%.

Анализ потребности в препаратах для индукции не показал различий, поэтому начальную фармакологическую нагрузку следует считать одинаковой. Различия в потребности в наркотических анальгетиках имеются на 3-м и 4-м этапах. В группе ПВБ на 3-м этапе потребовалось ввести 1,87 ± 0,6 мкг/кг фентанила, а в группе ЭА — 2,5 ± 0,1 мкг/кг. На 4-м этапе в группе ПВБ потребовалось ввести 0,21 ± 0,6 мкг/кг фентанила, а в группе ЭА — 0,6 ± 0,9 мкг/кг. Вероятнее всего, это связано с длительностью латентного периода развития анальгетического эффекта: в группе ПВБ — 21,1 ± 4,2 мин, в группе ЭА — 37,3 ± 4,4 мин.

Показатели системной гемодинамики сопоставимы в обеих группах, однако наблюдались статистически значимые различия, выражавшиеся на основном этапе оперативного вмешательства в больших колебаниях среднего артериального давления (АДср) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе ЭА (табл. 1–3).

Как видно из таблиц, основные гемодинамические показатели в группе ПВБ оставались в большей степени стабильными, нежели в группе ЭА, что, вероятно, связано с блокадой как коммуникантных ветвей, так и симпатической цепочки. Отмечалась тенденция к снижению АДср. на 3-м и 4-м этапах анестезии, которая была более выраженной в группе ЭА, что связано, вероятно, с двусторонней симпатической блокадой.

Снижение АДср на основном этапе более 20% от исходного уровня наблюдалось в группе ПВБ у 18% пациентов, в группе ЭА — у 25%. Однако введения симпатомиметиков не потребовалось. Колебания уровня глюкозы, определявшейся после индукции анестезии, разреза и на этапе ушивания операционной раны, в обеих группах оставались в пределах физиологической нормы (табл. 4).

Различия в потребности наркотических анальгетиков имели место на 3-м и 4-м этапах анестезии. В группе ПВБ на 3-м этапе потребовалось ввести 1,87 ± 0,6 мкг/кг фентанила, т.е. 39 (78%) пациентам потребовалось дополнительное обезболивание при разрезе кожи. В группе ЭА — 2,5 ± 0,1 мкг/кг, т.е. всем детям на этапе разреза кожи вводили фентанил. На 4-м этапе в группе ПВБ потребовалось ввести 0,21 ± 0,06 мкг/кг фентанила, т.е. дополнительное обезболивание потребовалось 5 (10%) пациентам, а в группе ЭА — 0,6 ± 0,09 мкг/кг, т.е. 10 (25%).

Кровопотеря была несколько выше в группе ЭА (2,9 мл/кг) по сравнению с группой ПВБ (1,5 мл/кг). С целью коррекции гиповолемии было проведено увеличение объема инфузии (табл. 5): трансфузия проводилась при снижении уровня Hg ≤ 80 г/л и потребовалась в группе ПВБ 8% пациентов, в группе ЭА — 25%. В группе ПВБ объем проводимой инфузионной терапии составил в среднем 7,3 мл/кг в ч, в группе ЭА — 8,8 мл/кг в ч. В обеих группах почасовой диурез составил 2–4 мл/кг.

Системной нейро- или кардиотоксичности при ПВБ, связанных с системными влияниями или глубокой симпатической блокадой, а также инфекционных осложнений мы не наблюдали.

По данным УЗИ-локации у детей расстояние до плевральной полости составляло от 1,4 до 6,8 мм, в среднем 4,8 (3,4; 5,7) мм. Теснота связи между глубиной расположения плевры и возрастом детей умеренная, коэффициент корреляции Спирмена и Пирсона составил 0,62. Теснота связи между глубиной расположения плевры и весом детей весьма сильная, коэффициент корреляции Спирмена и Пирсона — 0,9.

В обеих группах все пациенты были экстубированы на операционном столе. Эффективность послеоперационного обезболивания в группе ЭА сопоставима с группой ПВБ. Величины АД и ЧСС существенно не отличались ни между группами, ни на этапах наблюдения.

Средняя продолжительность пребывания в отделении реанимации в группе ПВБ составила 1,7 ± 1,1 дня, в группе ЭА — 2,3 ± 1,2; максимально 4 дня в группе ПВБ и 6 дней в группе ЭА; минимально 1 день в группе ПВБ у 52% пациентов, в группе ЭА — у 60%. Послеоперационный период осложнился развитием пневмонии в группе ПВБ у 2 (4%) пациентов, в группе ЭА — у 6 (15%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анальгетический эффект при продленной паравертебральной блокаде сопоставим с анальгетическим эффектом при эпидуральной анальгезии, однако обладает большей гемодинамической стабильностью. При ПВБ осложнения технического характера возможны в период освоения методики и без применения средств навигации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Christiansen S., Semik M., Dockhorn-Dworniczak B., Rötker J., Thomas M., Schmidt C., Jürgens H., Winkelmann W., Scheld H.H. Diagnosis, treatment and outcome of patients with Askin-tumors. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Oct; 48 (5): 311–5.
2. Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких. Энциклопедия клинической онкологии под ред. акад. РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдова. *М.: РЛС*. 2005. С. 193–195.
3. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пинкин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли легких. *М.: ГЭОТАР-Медиа*. 2009; 160.
4. Rodriguez M.A., Lugo-Vicente H. Pulmonary metastasectomy for children with malignant tumors. *Bol Asoc Med P R*. 2012 Jul-Sep; 104 (3): 35–40.
5. Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schäfer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg*. 2012 Feb; 21 (1): 79–87.
6. Warmann S.W., Nourkami N., Frühwald M., Leuschner I., Schenk J.P., Fuchs J., Graf N. Primary lung metastases in pediatric malignant non-Wilms renal tumors: data from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Klin Padiatr*. 2012 Apr; 224 (3): 148–52.
7. Тойгонбеков А.К. Хирургическое лечение метастатических опухолей легких. Автореф. дис. …докт. мед. наук. *Москва*. 2005. С. 8–25, 49, 54, 86.
8. Mentzer S., Swansea S.J., De Camp M. M. el al. Thoracoskopic surgery. *Chest*. 1997; 112 (Suppl. 4): 239–241.
9. Piccioni F., Langer M., Fumagalli L., Haeusler E., Conti B., Previtali P. G. *Anaesthesia*. 2010 Dec; 65 (12): 1221–4.
10. Wildgaard K., Petersen R.H., Hansen H.J., Moller-Sorensen H., Ringsted T.K., Kehlet H. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery lobectomy using an intraoperative intercostal catheter. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May; 41 (5): 1072–7. Epub 2011 Dec 21.
11. The New York School of Regional Anesthesia. Nerve blocks, Thoracic Paravertebral bloc. URL: htth://www.nysora.com

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белоусова Екатерина Игоревна, врач отделения анестезиологии-реанимации НИИ ДОиГ ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** moyra_526@mail.ru
Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации НИИ ДОиГ ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** n9031990633@ya.ru
Салтанов Александр Иосифович, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru

Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова, В.В. Тимошенко, Т.В. Шведова

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

Клиническое значение анализа субпопуляций лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и опухолях семейства саркомы Юинга у детей

В последние годы показана важная роль клеток костного мозга в процессе канцерогенеза и метастазирования. В этой связи изучение иммунологических аспектов функционирования клеток костного мозга представляется особенно интересным. Целью работы явилось изучение клинически значимых особенностей субпопуляционного состава зрелых лимфоцитов костного мозга у детей, больных рабдомиосаркомой и опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ). ***Материалы и методы****. В исследование включено 49 детей от 1 года до 17 лет. У 34 пациентов диагноз рабдомиосаркомы или ОССЮ подтвержден морфологическими и иммуногистохимическими методами. У 15 детей в ходе проведенного комплексного обследования диагноз злокачественной опухоли был отвергнут (группа сравнения). Всем пациентам выполнено цитологическое и иммунологическое исследование костного мозга.* ***Результаты****. Характерным для субпопуляционного состава костного мозга при рабдомиосаркоме у детей при сопоставлении с группой сравнения является повышение уровней активированных Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+HLA-DR+) — 37,1 и 12,2%; p = 0,001; повышение популяции зрелых γδТ-клеток — 15,8 и 9,2%; p = 0,007, а также снижение в два раза популяции Т-хелперных клеток (CD4+), экспрессирующих молекулу адгезии CD62L (Leu8) — 17,6 и 33,5%; p = 0,015, соответственно. Субпопуляционный состав костного мозга при ОССЮ у детей отличался от значений в группе сравнения повышением уровня зрелых Т-цитотоксических лимфоцитов — 68,5 и 50,5%; p = 0,000 и снижением CD4+ Т-хелперных клеток — 26,9 и 39,3%; p = 0,01, соответственно, что отразилось на более низких уровнях иммунорегуляторного индекса. В группе детей с ОССЮ цитотоксическая субпопуляция зрелых Т-лимфоцитов отличалась признаками активации на основании экспрессии HLA-DR (p = 0,001), но не на основании экспрессии CD25 в сравнении с контрольной группой. Снижение уровней экспрессии молекулы адгезии CD62L (Leu8) на Т-лимфоцитах костного мозга больных саркомой Юинга в сравнении с нормой было обусловлено в основном достоверными различиями в субпопуляции CD4+CD62L+ Т-клеток — 13,7 ± 2,4 и 30,5 ± 5,2; p = 0,005. Содержание Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+ CD8+CD57+ костного мозга при ОССЮ у детей было повышено при сопоставлении с результатами в группе сравнения (p = 0,028). На основании проведенного анализа установлены достоверные различия в субпопуляционном составе лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и ОССЮ у детей. При ОССЮ выявлено преобладание Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+) — 68,5 и 50,5%; p = 0,001 и более низкие уровни TCRγδ-лимфоцитов — 10,0 и 15,8%; p = 0,01, соответственно. При сопоставлении субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме с факторами прогноза установлены достоверные различия. При распространенных стадиях рабдомиосаркомы у детей по сравнению с локализованными опухолями выявлено повышение уровня CD62L-позитивных зрелых Т-лимфоцитов — 69,8 и 35,5%; p = 0,016, снижение NK-клеток — 18,6 и 6,9%; p = 0,039 и γδТ-лимфоцитов — 18,5 и 11,0%; p = 0,019, соответственно. Сопоставительный анализ уровня субпопуляций лимфоцитов костного мозга при ОССЮ показал снижение количества активированных (CD38+) Т-цитотоксических клеток — 41,7 и 63,2%; p = 0,024 и γδТ-лимфоцитов 7,6 и 12,9%; p = 0,016 у пациентов из группы высокого риска.* ***Вывод****. Проведенное нами исследование выявило различия субпопуляционного состава лимфоидных клеток у детей при рабдомиосаркоме и ОССЮ от показателей в группе детей без признаков злокачественной опухоли. Субпопуляционный состав лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и ОССЮ у детей взаимосвязан с факторами прогноза. Полученные данные свидетельствуют о возможности формирования групп пациентов для проведения иммуномодулирующей терапии.*

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, нормальный костный мозг, Т-лимфоциты, NK-клетки, TCRγδ-лимфоциты, рабдомиосаркома, опухоли семейства саркомы Юинга.

T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, N.N. Tupitsyn,I.N. Serebryakova, V.V. Timoshenko, T.V. Shvedova

FSI "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Moscow, Russian Federation

The Clinical Significance of the Bone Marrow's Lymphocyte Subset Analysis under Rhabdomyosarcoma and Edwing Sarcoma Family of Tumors in Children

Resume*. In recent years the important role of bone marrow cells in carcinogenesis and metastasis has been displayed. In this regard, the study of the immunological aspects of the functioning of bone marrow cells is particularly interesting. The purpose of this study was to analyze clinically significant specificity of composition of mature lymphocyte subsets in bone marrow from children with rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT).* ***Materials and methods****. A total of 49 children aged 1 to 17 years were enrolled in this study. The diagnosis of rhabdomyosarcoma or ESFT was verified morphologically or immunohistochemically in 34 cases. Malignancywas excluded basing on complex assessment in 15 cases (comparator group). All patients underwent cytological and immunological study of bone marrow. Results. Children with rhabdomyosarcoma as compared with the comparator group demonstrated elevated levels of activated T-cytotoxic cells (CD3+CD8+HLA–DR+) (37,1 vs 12,2%, p = 0,001), increased proportion of mature γδT-cells (15,8% vs 9,2%, p = 0,007) and 2-fold decreased population of T-helpers (CD4+) expressing adhesion molecule CD62L (Leu8) (17,6 vs 33,5%, p = 0,015) in their bone marrow. Bone marrow subset composition in patients with ESFT was different from that of the comparator group by elevated levels of mature T-cytotoxic lymphocytes (68,5 vs 50,5%, p = 0,000) and decreased proportion of CD4+ T-helpers (26,9 vs 39,3%, p = 0,01) as also reflected bellower levels of immunoregulatory index. In children with ESFT the cytotoxic mature T-lymphocyte subset was characterized by activation signs basing on HLA–DR expression (p = 0,001) rather than on CD25 expression as compared with the control. Significant differences in CD4+CD62L+ T-cell subset mainly accounted for the decreased expression of adhesion molecule CD62L (Leu8) on bone marrow T-lymphocytes (13,7 ± 2,4 vs 30,5 ± 5,2%, p = 0,005). Children with ESFT presented with elevated levels of bone marrow T-cytotoxic lymphocytes CD3+CD8+CD57+ as compared to the control (p = 0,028). The analysis discovered significant differences in bone marrow lymphocyte subsets between children with rhabdomyosarcoma and with ESFT. Cases with ESFT were characterized by predominance of T-cytotoxic cells CD3+CD8+ (68,5 vs 50,5%, p = 0,001) and lower levels of TCRγδ-lymphocytes (10,0 vs 15,8%, p = 0,01). Significant correlation was discovered between bone marrow lymphocyte subset composition and prognostic factors in rhabdomyosarcoma. Children with advanced rhabdomyosarcoma as compared with localized disease had elevated levels of CD62L+ mature T-lymphocytes (69,8 vs 35,5%, p = 0,016), decreased levels of NK-cells (18,6 vs 6,9%, p = 0,039) and γδT-lymphocytes (18,5 vs 11,0%, p = 0,019). ESFT patients at high risk demonstrated decreased levels of activated (CD38+) T-cytotoxic cells (41,7 vs 63,2%, p = 0,024) and γδT lymphocytes (7,6 vs 12,9%, p = 0,016).* ***Conclusion****. Our findings showed that lymphoid cell subset composition in children with rhabdomyosarcoma or ESFT differed from that in children free from malignancy. Principal bone marrow effector cell subsets were identified in children with rhabdomyosarcoma and ESFT. Our analysis provides basis for stratification of patients for immunomodulating therapy.*

Key words: lymphocyte subsets, normal bone marrow, T-lymphocytes, NK-cells, TCRγδ lymphocytes, rhabdomyosarcoma, ESFT.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение распространенных стадий сарком костей и мягких тканей у детей представляет сложную проблему детской онкологии. Несмотря на эскалацию интенсивности химиотерапевтических режимов, прогноз при наличии отдаленных метастазов при этих опухолях остается неблагоприятным, и общая выживаемость больных не превышает 25–30% [1, 2]. Проведение иммунной терапии у этой категории больных остается сложной и нерешенной задачей. В этой связи изучение иммунологических аспектов функционирования клеток костного мозга представляется особенно интересным.

В экспериментальных работах Г.И. Дейчман и соавт. были показаны возможности клеток костного мозга тормозить развитие метастазов. Введение суспензии клеток нормального костного мозга хомячкам с метастатическими опухолями приводило к уменьшению количества и размера легочных метастазов или к их полной редукции [3]. Дальнейшие исследования проведены на собаках: выявлена регрессия легочных метастазов при введении клеток костного мозга животным при остеосаркоме и увеличение общей выживаемости животных [4]. Н.Н. Трапезников и соавт. провели клиническое исследование у 24 больных остеосаркомой, которым после радикальной операции была выполнена трансфузия суспензии клеток аллогенного костного мозга. Период наблюдения за пациентами составил 8 лет. Более чем у 50% пациентов не выявлено метастазов через 4 года наблюдения. В этих работах сделано предположение, что клетки естественной резистентности играют роль эффекторов противоопухолевого иммунитета [5].

В последние годы открыта важная роль Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (NK-клеток), а также некоторых особых субпопуляций лимфоцитов (например, CD28+, CD57+-клеток) в противоопухолевом иммунитете. Анализ этих субпопуляций в костном мозге детей с саркомами мягких тканей и костей не проводился.

Необходимо отметить, что в литературе недостаточно работ по сравнительной характеристике иммунокомпетентных клеток костного мозга у здоровых детей и детей с солидными опухолями. Проведение анализа лимфоцитарных субпопуляций костного мозга при саркомах у детей может быть использовано для разработки и совершенствования иммунотерапевтических подходов у этих больных.

Цель работы — анализ клинически значимых особенностей субпопуляционного состава зрелых лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и опухолях семейства саркомы Юинга (ОССЮ) у детей.

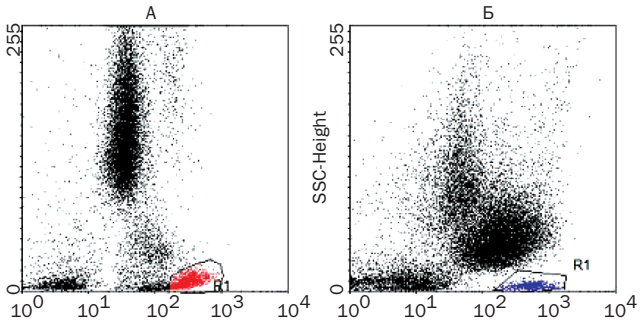

Рис. 1. А — определение процентного содержания Т- (CD3+), В- (CD19+), NK-клеток (CD3-CD56+) и CD5-позитивных В-лимфоцитов в гейте зрелых лимфоцитов (CD45++).
Б — субпопуляции Т-лимфоцитов в гейте CD3-позитивных клеток

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунологическое исследование субпопуляций лимфоцитов костного мозга проведено у 49 детей, проходивших обследование и лечение в НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» в период с декабря 2005 по февраль 2011 г. По результатам комплексного обследования больные были распределены на 3 группы — с рабдомиосаркомой; опухолями семейства саркомы Юинга; дети с подозрением на онкологическую патологию, у которых в ходе комплексного обследования диагноз злокачественной опухоли был исключен (группа сравнения).

Мы использовали результаты исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга у детей группы сравнения для сопоставления с результатами, полученными у больных злокачественными опухолями. Средний возраст детей в группе сравнения составил 8,4 года (медиана 9 лет), диапазон — от 1 до 17 лет. В анализируемой группе преобладали мальчики — 11 (73,3%). Причинами обращения родителей с детьми в поликлинику НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» были воспалительные заболевания, доброкачественные опухоли, пороки развития органов и тканей. Дифференциальный диагноз у этой группы пациентов проводился в первую очередь с лимфомами, для чего и было необходимо цитологическое и иммунологическое исследование костного мозга.

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее визуализирующие и лабораторные методы. Диагноз во всех случаях был верифицирован на основании морфологического или иммуногистохимического исследования материала первичной опухоли в отделе патологической анатомии опухолей человека. Всем больным проведено морфологическое и иммунологическое исследование костного мозга.

Математические расчеты проведены с помощью программы SPSS 15 и включали корреляционный анализ (коэффициент Пирсона), сравнение средних (критерий Стьюдента) и точный критерий Фишера с доверительным интервалом 95%. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Иммунологические исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга. Костный мозг собирали в пробирки, импрегнированные гепарином, в объеме не более 0,5 мл во избежание контаминации периферической кровью. Сбор клеток осуществляли на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, BD; США), последующий анализ проводили с помощью программы WinMDI 2.8.

Ядросодержащие клетки костного мозга выделяли путем стандартного лизиса эритроцитов (использован FACS Lysing solution, BD; США). Окраску лимфоидных популяций костного мозга проводили с использованием широкой панели моноклональных антител (трехцветная флуоресценция; BD США). Панель антител представлена в табл. 1.

При помощи проточно-цитометрического анализа определяли процент Т-, В- и NK-клеток среди зрелых лимфоцитов (CD45++; рис. 1 А). Субпопуляции Т-лимфоцитов определяли среди зрелых CD3+ Т-клеток (рис. 1 Б).

Таблица 1. Панель моноклональных антител для изучения субпопуляций лимфоцитов костного мозга у детей

№ пробирки	Регистрируемые флюорохромы			Примечание
	FITC	PE	PE/Cy5 (PerCP)	
1	IgG2a	IgG1	IgG1	Контроль
2	IgG2a	IgG1	CD45	Контроль
3	CD3	CD56	CD45	Т-клетки и NK-клетки
4	CD19	CD5	CD45	В-лимфоциты
5	IgG2a	IgG1	CD3	Контроль в пределах Т-клеток
6	CD4	CD62L	CD3	Т-хелперы, в том числе CD62L
7	CD8	CD38	CD3	Т-цитотоксические клетки, в том числе CD38
8	CD8	HLA-DR	CD3	Т-цитотоксические лимфоциты, в том числе HLA-DR+
9	CD57	CD8	CD3	Т-цитотоксические лимфоциты, в том числе CD57
10	CD8	CD28	CD3	Т-цитотоксические лимфоциты, в том числе CD28
11	TCRαβ	CD25	CD3	TCRαβ Т-лимфоциты, в том числе CD25
12	TCRγδ	CD2	CD3	TCRγδ Т-лимфоциты

Таблица 2. Результаты лечения больных рабдомиосаркомой

Результат*	Количество пациентов (%)
Полный эффект	8 (44,5)
Частичный эффект	5 (27,8)
Стабилизация	3 (16,7)
Отказ от лечения	1 (5,5)
Прогрессирование заболевания в период лечения	1 (5,5)
Всего	18 (100)

Примечание. * — рецидив после окончания лечения наступил у 1 больного, летальный исход — в 4 случаях.

Таблица 3. Распределение больных опухолями семейства саркомы Юинга в зависимости от наличия факторов риска

Факторы риска	Количество больных (%)
Метастазы	4 (25)
Аксиальные опухоли	8 (50)
Возраст старше 15 лет	4 (25)
Низкий ответ на индуктивную химиотерапию	4 (25)
Объем опухоли более 100 $см^3$ или протяженность поражения длинной трубчатой кости более 8 см	7 (43,8)
Наличие мягкотканного компонента	8 (50)
Повышение уровня лактатдегидрогеназы	3 (18,8)

В группу пациентов с рабдомиосаркомой включены 18 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, из них 8 (44,4%) мальчиков и 10 (55,6%) девочек; средний возраст 7 лет. Из них первичная локализация опухоли в области головы и шеи определена у 10 (параменингеальная локализация — у 8, в том числе у 4 с интракраниальным ростом; в области орбиты — у 1, мягких тканей лица — у 1); в области малого таза — у 4 (предстательная железа — у 1); в области конечностей — у 2; паравертебральная локализация — у 1; не выявлена первичная локализация опухоли — у 1. Стадии заболевания соответствовали международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (tumor, nodus и metastasis): I — у 3, II — у 7, III — у 3, IV — у 5 пациентов. Наличие метастазов: в регионарные лимфатические узлы — у 7 (38,9%), отдаленные (легкие, костный мозг, мягкие ткани спины) — у 5 пациентов (26,6%).

Лечение пациентов проведено по международным протоколам и протоколам, утвержденным на ученых советах НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Последний пациент включен в исследование 21.02.2011. Анализ результатов лечения приведен на 24.05.2011. Эффективность лечения оценивалась соответственно стандартным критериям эффективности лечения. Результаты лечения пациентов с рабдомиосаркомой представлены в табл. 2.

Таблица 4. Результаты лечения больных опухолями семейства саркомы Юинга

Результат	Количество пациентов (%)
Полный эффект	11 (68,8)
Частичный эффект	3 (18,8)
Стабилизация заболевания	1 (6,2)
Прогрессирование заболевания в период лечения	1 (6,2)

Таблица 5. Субпопуляция лимфоцитов костного мозга у детей, не имеющих онкологической патологии (группа сравнения)

№	Маркер	Количество в %, M ± m	Количество пациентов*
1	CD3	60,8 ± 5,0	15
2	CD3+CD8+	50,5 ± 2,4	14*
3	CD3+CD4+	39,3 ± 2,8	14*
4	CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,8 ± 0,09	14*
5	CD5	59,2 ± 5,4	13*
6	CD19	27,8 ± 4,5	15
7	CD19+CD5+	14,6 ± 4,2	13*
8	CD20+	25,3 ± 3,8	15
9	CD3- CD56+	9,4 ± 1,7	12*
10	CD3+CD56+	12,6 ± 5,5	13*
11	TCRαβ	86,4 ± 1,5	13*
12	TCRγδ	9,2 ± 1,4	11*
13	CD8+HLA-DR+	8,9 ± 1,4	11*
14	CD3+HLA-DR+	12,2 ± 1,9	13*
15	CD25+TCRαβ+	5,6 ± 1,1	10*
16	CD3+CD38+	66,0 ± 7,3	11*
17	CD8+CD38+	34,6 ± 3,7	10*
18	CD8+CD28+	49,1 ± 10,3	11*
19	CD3+CD57+	16,9 ± 5,6	11*
20	CD8+CD57+	11,6 ± 5,0	10*
21	CD3+Leu8+	47,9 ± 7,5	11*
22	CD4+Leu8+	17,6 ± 3,5	10*

Примечание. * — в ряде случаев обследование проведено не всем детям группы сравнения, так как количество клеток костного мозга было недостаточным для изучения всех маркеров.

В группе детей с ОССЮ (n = 16) в возрасте от 2 до 16 лет мальчиков было 11 (68,7%), девочек — 5 (31,2%); средний возраст 10,5 лет. У детей преобладала классическая саркома Юинга — у 12 (75%), примитивная нейроэктодермальная опухоль выявлена в 3 случаях (18,7%), опухоль Аскина — в 1 (6,2%). Распределение больных ОССЮ в зависимости от наличия факторов риска показано в табл. 3.

По протоколу лечения больных группы высокого риска ОССЮ лечение проведено 13 пациентам, лечение больных группы стандартного риска ОССЮ — 3 (протокол СЮ-Стандарт-2000). Результаты лечения больных ОССЮ представлены в табл. 4.

Результаты иммунологического исследования костного мозга детей группы сравнения (n = 15) представлены в табл. 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В костном мозге детей группы сравнения, не имеющих злокачественных опухолей, преобладают зрелые Т-клетки (в среднем 60,8%; см. табл. 5). Количество CD3+ и CD5+-лимфоцитов практически совпадает. Интересно отметить, что наименьшее содержание Т-клеток (по маркерам CD3 и CD5) отмечено у 1 ребенка в возрасте одного года. Это хорошо согласуется с данными литературы [6, 7]. Второй по величине (26,7%) субпопуляцией лимфоцитов костного мозга у детей являются В-клетки (CD19+), третьей (в среднем 9,4%) — NK-клетки (CD56+CD3-). Сумма средних процентов Т-, В- и NK-клеток в пределах зрелых лимфоцитов равна 96,1%, что свидетельствует о методической правильности проточно-цитометрического метода обнаружения этих популяций.

Дальнейший анализ субпопуляций Т-лимфоцитов проведен нами в гейте CD3-позитивных клеток. Изучены Т-хелперные (CD4+) и Т-киллерные (CD8+) лимфоциты, TCRαβ и TCRγδ Т-клетки, активированные лимфоциты (CD25, HLA-DR, CD38), а также некоторые особые субпопуляции — CD57, CD28 (рис. 2).

Субпопуляции лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме у детей. Сопоставление иммунологических данных у детей при рабдомиосаркоме с показателями в группе сравнения представлено в табл. 6.

Выявлены достоверные различия в уровнях активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+); активированных Т-киллерных клеток (CD3+CD8+HLA-DR+); Т-клеток (CD3), коэкспрессирующих CD4 и Leu8 (CD62L), а также Т-клеток (CD3), имеющих γδ Т-клеточные рецепторы. Различия, в первую очередь, состояли в значимом увеличении при рабдомиосаркоме субпопуляции активированных Т-клеток и Т-цитотоксических клеток, а также в увеличении пропорции зрелых Т-клеток, экспрессирующих на мембране TCRγδ. При рабдомиосар-

Таблица 6. Сопоставление субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга детей, больных рабдомиосаркомой, и детей без онкологической патологии

№	Маркер	Группа сравнения, в %, M ± m	Количество пациентов, n	Рабдомиосаркома, в %, M ± m	Количество пациентов, n	p
1	CD3	60,8 ± 5,0	15	59,9 ± 4,3	18	0,89
2	CD3+CD8+	50,5 ± 2,4	14	50,5 ± 3,9	16	0,99
3	CD3+CD4+	39,3 ± 2,8	14	33,0 ± 2,7	15	0,12
4	CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,8 ± 0,09	14	0,7 ± 0 ,09	15	0,39
5	CD5	59,2 ± 5,4	13	62,8 ± 5,1	15	0,63
6	CD19	27,8 ± 4,5	15	21,4 ± 4,4	18	0,4
7	CD19+CD5+	14,6 ± 4,2	13	8,5 ± 2,4	14	0,17
8	CD20+	25,3 ± 3,8	15	22,9 ± 6,2	5	0,52
9	CD3- CD56+	9,4 ± 1,7	12	14,2 ± 3,5	14	0,26
10	CD3+CD56+	12,6 ± 5,5	13	8,6 ± 3,3	17	0,19
11	TCRαβ	86,4 ± 1,5	11	83,1 ± 1,9	11	0,19
12	TCRγδ	**9,2 ± 1,4**	11	**15,8 ± 1,6**	11	**0,007**
13	CD8+HLA-DR+	**8,9 ± 1,4**	11	**28,7 ± 6,1**	10	**0,004**
14	CD3+HLA-DR+	**12,2 ± 1,9**	13	**37,1 ± 6,3**	14	**0,001**
15	CD25+TCRαβ+	5,6 ± 1,1	10	10,6 ± 2,7	10	0,77
16	CD3+CD38+	66,0 ± 7,3	11	60,0 ± 7,9	14	0,6
17	CD8+CD38+	34,6 ± 3,7	10	46,0 ± 4,8	9	0,08
18	CD8+CD28+	49,1 ± 10,3	11	17,8 ± 4,9	9	0,32
19	CD3+CD57+	16,9 ± 5,6	11	19,6 ± 8,3	8	0,78
20	CD8+CD57+	11,6 ± 5,0	10	12,2 ± 6,2	7	0,94
21	CD3+Leu8+	47,9 ± 7,5	11	35,5 ± 7,7	11	0,08
22	CD4+Leu8+	**17,6 ± 3,5**	10	**13,6 ± 2,5**	10	**0,015**

Примечание. Полужирным шрифтом выделены достоверные различия.

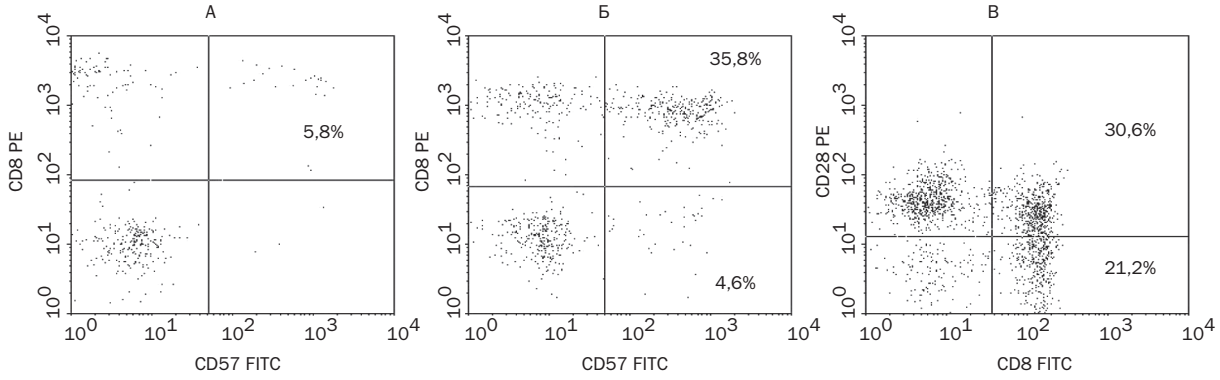

Рис. 2. Гетерогенность CD8+-лимфоцитов костного мозга детей по экспрессии антигенов CD57 (А — низкая, Б — высокая экспрессия) и CD28 (В). Представлены клетки в гейте CD3+-лимфоцитов

коме отмечено снижение почти в два раза процентного содержания зрелых Т-клеток, коэкспрессирующих CD4 (Т-хелперы/индукторы) и адгезионную молекулу CD62L (Leu8). Повышение процента HLA-DR+ Т-цитотоксических клеток (в три раза) следует рассматривать как проявление активации клеток иммунной системы костного мозга при рабдомиосаркоме.

Еще один интересный результат связан с установлением факта увеличения субпопуляции TCRγδ-позитивных клеток у больных рабдомиосаркомой.

При сопоставлении субпопуляций лимфоцитов костного мозга с факторами прогноза при рабдомиосаркоме у детей значимые различия отмечены лишь для одной Т-клеточной субпопуляции (Leu8, CD62L). Клетки этого типа преобладали при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы — 69,8 ± 8,0 и 35,5 ± 7,7%, соответственно; p = 0,016. Та же тенденция сохранялась и в отношении CD4-позитивных Т-клеток, экспрессирующих CD62L: 27,0 ± 9,2 и 13,6 ± 2,5%, соответственно; p = 0,08. Важно отметить, что Т-лимфоциты костного мозга с маркером Leu8 (особенно CD4-позитивные) были существенно снижены при рабдомиосаркоме при сопоставлении с группой сравнения. Проведенный нами анализ показал, что это обусловлено, в первую очередь, показателями у больных, не имеющих поражения регионарных лимфатических узлов. Не менее интересные данные получены и при анализе отдаленного метастазирования (индекс М): значимыми оказались три субпопуляции костномозговых лимфоцитов — NK-клетки (CD56+CD3-), TCRαβ-лимфоциты и TCRγδ-лимфоциты.

Количество NK-клеток костного мозга при наличии отдаленных метастазов было значимо более низким — 6,9 ± 1,9 и 18,6 ± 4,8%, соответственно; p = 0,039. Эти данные могут иметь важное практическое значение, так как позволяют выявить NK-клеточный иммунодефицит при прогрессировании рабдомиосаркомы.

Повышенное содержание уровня γδ Т-клеток в костном мозге больных при диагностике рабдомиосаркомы в сравнении с аналогичными показателями у детей, не имеющих онкологической патологии, по-видимому, отражает компенсаторный механизм иммунитета у больных. При развитии отдаленных метастазов содержание TCRγδ-клеток падает: 18,5 ± 1,7 (у 7) и 11,0 ± 1,7% (у 4); p = 0,019.

Субпопуляции лимфоцитов костного мозга у детей с опухолями семейства саркомы Юинга. Сопоставляя результаты исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга при опухолях семейства саркомы Юинга с группой сравнения, не установлено различий в уровнях содержания зрелых Т-клеток, оцениваемых по маркерам CD3 и CD5, а также в уровнях В-лимфоцитов (CD19+). Не было различий и в некоторых популяциях В- (CD19+CD5+) и Т-клеток (CD3+CD56+), а также в уровнях Т-клеток, экспрессирующих αβ- и γδ Т-клеточные рецепторы. Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга у детей при ОССЮ и в группе сравнения представлена в табл. 7.

Субпопуляционный состав зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) костного мозга больных саркомой Юинга существенно отличался от результатов в группе сравнения значительным повышением пропорции CD8+-цитотоксических лимфоцитов (68,5 ± 3,1 и 50,5 ± 2,4; p = 0,000) и снижением CD4+ Т-хелперных клеток (26,9 ± 3,5 и 39,3 ± 2,8; p = 0,01). Это, в свою очередь, отразилось на значениях (вдвое более низких) иммунорегуляторного индекса — соотношения CD4/CD8 — у больных саркомой Юинга при сопоставлении с группой сравнения: 0,4 ± 0,08 и 0,8 ± 0,09; p = 0,002.

Нами детально изучена структура пула Т-цитотоксических клеток костного мозга (CD3+CD8+) у больных саркомой Юинга в сравнении с детьми, не имеющими онкологической патологии, при этом установлен ряд важных различий. В первую очередь, отмечены более высокие уровни активации Т-клеток (CD3+), в частности Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+); результат получен на основании возрастания более чем в три раза HLA-DR-позитивной фракции (p = 0,001).

Специфической особенностью Т-цитотоксических лимфоцитов костного мозга больных саркомой Юинга стало достоверное возрастание, в сопоставлении с группой сравнения, пропорции CD8+CD38+-клеток среди CD3-позитивных лимфоцитов — 55,5 ± 4,8 и 34,6 ± 3,7%; p = 0,004. Важно отметить, что процент CD38+-клеток среди всех зрелых лимфоцитов (CD3+) не отличался от такового в группе сравнения, то есть отклонения касались лишь CD8-позитивной субпопуляции.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает увеличение количества CD57-позитивных Т-клеток (p = 0,022), в частности Т-цитотоксических (CD3+CD8+) клеток (p = 0,028), в костном мозге больных саркомой Юинга в сравнении с нормой. Данной субпопуляции придается важное значение у больных солидными опухолями, и возрастание количества этих клеток, как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [8].

У больных саркомой Юинга увеличено процентное содержание NK-клеток (CD3-CD56+) среди лимфоцитов костного мозга при сопоставлении с результатами в группе сравнения (18,0 ± 3,7 и 9,4 ± 1,7), различия статистически значимы: p = 0,049. Особое значение имеют достоверные различия в функционально значимых субпопуляциях зрелых (CD3+) Т-лимфоцитов. Так, снижение уровней экспрессии молекулы адгезии CD62L (Leu8) на Т-лимфоцитах костного мозга больных саркомой Юинга при сопоставлении с уровнями в группе сравнения было обусловлено в основном достоверными различиями в субпопуляции CD4+CD62L+ Т-клеток — 13,7 ± 2,4 и 30,5 ± 5,2; p = 0,005. Молекула L-селектина (CD62L) играет важную роль в хоминге Т-лимфоцитов, и ее снижение при саркоме Юинга может препятствовать проникновению зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы, а также в костный мозг.

При сопоставлении уровней субпопуляций лимфоцитов костного мозга при ОССЮ с клиническими факторами прогноза мы выявили, что нарастание объема опухолевой массы (более 100 $см^3$ или протяженности поражения кости более 8 см) сопровождается снижением количества активированных Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+CD38+) в сравнении с больными, у которых опухолевая масса была меньшего размера: 41,7 ± 8,2 (у 5) и 63,2 ± 4,3% (у 9), соответственно; p = 0,024.

Таблица 7. Сопоставление субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга детей, больных саркомой Юинга, и детей, не имеющих злокачественных опухолей

№	Маркер	Норма, %, M ± m	Количество пациентов, n	ОССЮ, %, M ± m	Количество пациентов, n	p
1	CD3	60,8 ± 5,0	15	54,3 ± 4,6	16	0,3
2	CD3+CD8+	50,5 ± 2,4	14	68,5 ± 3,1	16	0,000
3	CD3+CD4+	39,3 ± 2,8	14	26,9 ± 3,5	16	0,01
4	CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,8 ± 0,09	14	0,4 ± 0,08	16	0,002
5	CD5	59,2 ± 5,4	13	48,7 ± 4,7	14	0,16
6	CD19	27,8 ± 4,5	15	21,8 ± 3,5	16	0,3
7	CD19+CD5+	14,6 ± 4,2	13	13,2 ± 2,4	14	0,78
8	CD20+	25,3 ± 3,8	15	11,9	1	–
9	CD3- CD56+	**9,4 ± 1,7**	12	**18,0 ± 3,7**	14	**0,049**
10	CD3+CD56+	12,6 ± 5,5	13	7,5 ± 2,0	15	0,38
11	TCRαβ	86,4 ± 1,5	13	85,1 ± 2,4	12	0,65
12	TCRγδ	9,2 ± 1,4	11	10,0 ± 1,2	11	0,69
13	CD8+HLA-DR+	**8,9 ± 1,4**	11	**33,8 ± 5,4**	14	**0,001**
14	CD3+HLA-DR+	**12,2 ± 1,9**	13	**37,5 ± 6,3**	15	**0,001**
15	CD25+TCRαβ+	5,6 ± 1,1	10	11,0 ± 3,7	12	0,8
16	CD3+CD38+	66,0 ± 7,3	11	75,0 ± 5,3	15	0,32
17	CD8+CD38+	**34,6 ± 3,7**	10	**55,5 ± 4,8**	14	**0,004**
18	CD8+CD28+	49,1 ± 10,3	11	22,4 ± 5,5	14	0,27
19	CD3+CD57+	**16,9 ± 5,6**	11	**38,4 ± 6,4**	14	**0,022**
20	CD8+CD57+	**11,6 ± 5,0**	10	**25,8 ± 3,7**	14	**0,03**
21	CD3+Leu8+	**47,9 ± 7,5**	11	**36,0 ± 7,4**	14	**0,04**
22	CD4+Leu8+	**17,6 ± 3,5**	10	**13,6 ± 2,5**	14	**0,005**

Примечание. Полужирным шрифтом выделены достоверные различия.

Следовательно, повышение уровней активированных Т-цитотоксических клеток при саркоме Юинга можно, вероятно, рассматривать как реакцию на опухоль на ранних стадиях ее роста, а при большом размере опухоли этот показатель снижается.

Интересное наблюдение получено в отношении низких уровней TCRγδ-клеток костного мозга у больных саркомой Юинга с поражением осевого скелета в сравнении с больными, у которых были поражены конечности: 7,6 ± 0,9 (у 6) и 12,9 ± 1,6% (у 5), соответственно; p = 0,016. В целом по группе саркомы Юинга уровни Т-клеток с γδ-рецептором не отличались от нормы. Известно, что опухоли семейства саркомы Юинга с локализацией в области осевого скелета имеют менее благоприятный прогноз. При сопоставительном анализе уровней субпопуляций костного мозга при ОССЮ с клиническими признаками мы отметили следующее: субпопуляция Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+CD38+) снижалась при увеличении объема опухолевой массы более 100 см^3 или нарастании протяженности поражения длинной трубчатой кости более 8 см. Уровень TCRγδ-лимфоцитов был ниже у пациентов с поражением осевого скелета по сравнению с их уровнем при поражении конечностей.

Сравнительный анализ субпопуляций лимфоцитов костного мозга у детей при рабдомиосаркоме и опухолях семейства саркомы Юинга. Сопоставив уровни субпопуляций лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и опухолях семейства саркомы Юинга у детей, мы выявили, что содержание Т-цитотоксических клеток (CD3+, CD8+) было достоверно более высоким у больных с саркомой Юинга по сравнению с уровнем этих клеток у больных рабдомиосаркомой — 68,5 ± 3,1 (у 16) и 50,5 ± 3,9% (у 16), соответственно; p = 0,001. Наличие на клетках саркомы Юинга выраженной экспрессии молекул HLA-I и связывание с ними CD8+-цитотоксических клеток может объяснять высокий уровень этих клеток в костном мозге.

Уровень TCRγδ-лимфоцитов был выше при рабдомиосаркоме (15,8 ± 1,6%) по сравнению с больными ОССЮ (10,0 ± 1,2%; p = 0,01). Отсутствие прямого тесного взаимодействия мягкотканной опухоли (рабдомиосаркомы) с клетками костного мозга обусловливает иные иммунологические механизмы взаимодействия организма с опу-

холью, что, по-видимому, отражает различия в эффекторах противоопухолевого иммунитета при этих заболеваниях.

Интересное наблюдение повышения уровня маркеров активации Т-клеток (HLA-DR) как при рабдомиосаркоме, так и при саркоме Юинга по сравнению с нормой — 37,1 ± 6,3 и 37,5 ± 6,3 против 12,2 ± 1,9%, соответственно; p = 0,001. При этом, по нашим результатам, отмечено снижение уровня CD3+CD4+ при ОССЮ по сравнению с данными в группе контроля — 26,9 ± 3,5 и 39,3 ± 2,8%, соответственно; p = 0,01. Также отмечено снижение вдвое иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 у пациентов с ОССЮ по сравнению с результатами 3-й группы — 0,4 ± 0,08 и 0,8 ± 0,09, соответственно; p = 0,002. Результаты сопоставления лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и ОССЮ представлены в табл. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные иммунологические исследования выявили ряд характерных особенностей, отличающих субпопуляционный состав лимфоцитов костного мозга детей при рабдомиосаркоме и ОССЮ от лимфоцитов костного мозга детей, не имеющих онкологической патологии.

Особое внимание привлекают клетки врожденного иммунитета, в первую очередь NK-клетки, моноциты/макрофаги и Т-цитотоксические лимфоциты.

В научных публикациях обсуждается роль NK-клеток как врожденных эффекторных агентов, способных уничтожать опухолевые клетки. Cho и соавт. сообщили о высокой чувствительности клеточной линии саркомы Юинга к аллогенным NK-клеткам [9].

Для успешной элиминации опухолевых клеток необходимо взаимодействие клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В работах Fan и соавт., A. Shanker и соавт. показано, что в опухоли происходит «перекрест» между NK-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами. По мнению авторов, недостаточно прямого действия NK-клеток на опухоль, но необходимо вовлечение CD8+ Т-клеток [10, 11]. При опухолевой прогрессии происходит как истощение NK-клеток, так и нарушение CD8+ Т-клеточного ответа [10]. Наши данные подтверждают взаимосвязь между NK-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами. В представленной работе мы выявили значимое повышение по сравнению с нормой субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ (68,5 ± 3,1 и 50,5 ± 2,4; p = 0,000) и NK-клеток CD56+CD3- (18,0 ± 3,7 и 9,4 ± 1,7; p = 0,049) при ОССЮ.

В научных публикациях последнего десятилетия растет интерес к субпопуляции зрелых Т-лимфоцитов — TCRγδ-клеткам. Они составляют небольшую популяцию среди CD3+-лимфоцитов крови (2–5%) и распознают

Таблица 8. Сопоставление субпопуляций лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ)

№	Маркер	Рабдомиосаркома, %, M ± m	Количество пациентов, n	ОССЮ, %, M ± m	Количество пациентов, n	p
1	CD3	59,9 ± 4,3	18	54,3 ± 4,6	16	0,38
2	CD3+CD8+	**50,5 ± 3,9**	16	**68,5 ± 3,1**	16	**0,001**
3	CD3+CD4+	33,0 ± 2,7	15	26,9 ± 3,5	16	0,18
4	CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,7 ± 0,09	15	0,4 ± 0,08	16	0,024
5	CD5	62,8 ± 5,1	15	48,7 ± 4,7	14	0,054
6	CD19	21,4 ± 4,4	18	21,8 ± 3,5	16	0,95
7	CD19+CD5+	8,5 ± 2,4	14	13,2 ± 2,4	14	0,18
8	CD20+	22,9 ± 6,2	5	11,9	1	–
9	CD3- CD56+	14,2 ± 3,5	14	18,0 ± 3,7	14	0,45
10	CD3+CD56+	8,6 ± 3,3	17	7,5 ± 2,0	15	0,8
11	TCRαβ	83,1 ± 1,9	11	85,1 ± 2,4	12	0,54
12	TCRγδ	**15,8 ± 1,6**	11	**10,0 ± 1,2**	11	**0,01**
13	CD8+HLA-DR+	28,7 ± 6,1	10	33,8 ± 5,4	14	0,55
14	CD3+HLA-DR+	37,1 ± 6,3	14	37,5 ± 6,3	15	0,96
15	CD25+TCRαβ+	10,6 ± 2,7	10	11,0 ± 3,7	12	0,9
16	CD3+CD38+	60,0 ± 7,9	14	75,0 ± 5,3	15	0,12
17	CD8+CD38+	46,0 ± 4,8	9	55,5 ± 4,8	14	0,19
18	CD8+CD28+	17,8 ± 4,9	9	22,4 ± 5,5	14	0,57
19	CD3+CD57+	19,6 ± 8,3	8	38,4 ± 6,4	14	0,09
20	CD8+CD57+	12,2 ± 6,2	7	25,8 ± 3,7	14	0,06
21	CD3+Leu8+	47,5 ± 7,9	11	36,0 ± 7,4	14	0,28
22	CD4+Leu8+	17,6 ± 3,5	10	13,6 ± 2,5	14	0,36

Примечание. Полужирным шрифтом выделены достоверные различия.

антигены (в том числе и опухолевые) с помощью иных механизмов, нежели те, что используются Т-клетками с αβ-лимфоцитами. TCRγδ-клетки так же, как и клетки врожденного иммунитета, относятся к первой линии защиты. Нами установлена их роль при мелкоклеточных саркомах, а также взаимосвязь с гематогенным метастазированием. TCRγδ-клетки являются одной из популяций туморинфильтрирующих лимфоцитов при колоректальном раке, раке молочной железы, раке предстательной железы, раке яичников и почечно-клеточном раке [12, 13].

Важно то, что γδ Т-клетки преимущественно уничтожают опухолевые клетки и практически не проявляют реактивности в отношении нетрансформированных клеток. Возможно, в этом и есть ключ к разгадке высокоэффективного протективного действия аллогенного костного мозга на развитие метастазов мелкоклеточных сарком в легких.

Существуют две основные субпопуляции TCRγδ-лимфоцитов, различающиеся используемыми в них V-областями δ-цепей: Vδ1 и Vδ2. Обе эти субпопуляции лимфоцитов распознают антигены эпителиальных опухолей [14]. Vδ1 Т-клетки распознают молекулы, родственные антигенам I класса HLA, называемые MICA и MICB, а также UL16-связывающие белки 1–3 (ULBP1–3) [15]. Vδ2 Tγδ-клетки составляют 50–90% всех γδ Т-клеток. Эти лимфоциты распознают фосфоантигены и эктопически экспрессированную митохондриальную АТФазу. Хорошо известно, что эта популяция Vδ2Vγ9 периферических TCRγδ-лимфоцитов сильно активируется разнообразными бактериями и паразитами [16].

Были синтезированы соответствующие аналоги с мощной и стимулирующей γδ Т-клетки способностью, такие как бромогидрин пирофосфат (фосфотим) [13, 17, 18]. Эукариотические клетки используют мевалонатный путь биосинтеза изопреноидов. В результате образуется изопентенил пирофосфат (IPP), который также активирует Vδ2Vγ9 Т-клетки, но лишь в невысоких нефизиолологичных концентрациях. Однако определенные опухолевые клетки синтезируют высокие концентрации IPP, которые могут быть распознаны TCR Vδ2Vγ9 как опухолевые антигены [19–21].

Особенностью лимфоцитов костного мозга детей, больных рабдомиосаркомой, в сравнении с детьми, не страдающими злокачественными заболеваниями, является повышение особой популяции зрелых Т-клеток, экспрессирующих Т-клеточные рецепторы γδ-типа: 15,8 и 9,2%, соответственно; p = 0,007. Отличия субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга детей, больных рабдомиосаркомой, от лимфоцитов костного мозга детей с опухолями семейства саркомы Юинга также состояли в преобладании TCRγδ-лимфоцитов — 15,8 и 10,0%, соответственно; p = 0,01. При анализе выявлен пик подъема TCRγδ-лимфоцитов при рабдомиосаркоме в группе больных с локализованными стадиями болезни, а при развитии отдаленных метастазов уровни этих клеток достоверно снижаются.

Вероятно, при ранних стадиях опухолевого процесса эти клетки выполняют функцию сдерживания, однако с ростом опухолевой массы защитные резервы истощаются, и необходимы иные механизмы реагирования — в обход молекул главного комплекса гистосовместимости. Это выражается в снижении TCRγδ у пациентов с неблагоприятными локализациями опухоли, которые в целом не отличались от нормы. Заболевание прогрессирует (развиваются отдаленные метастазы), а уровни TCRγδ-клеток снижаются. Следовательно, первичная стимуляция гамма/дельта клеток опухолевыми антигенами ведет к активации и пролиферации, однако данного варианта Т-клеточного ответа не достаточно для элиминации опухоли.

Логично предположить, что повышение уровня этих клеток может благоприятно сказаться на течении заболевания, так как к традиционной химиотерапии будет добавлен иммунотерапевтический компонент — цитотоксическое действие TCRγδ-лимфоцитов на опухоль. Возможно также влияние на внутриклеточный уровень IPP (мишени действия TCRγδ) с помощью терапевтических препаратов. Аминобифосфонаты, используемые в клинике для лечения остеопороза и костных метастазов, являются мощными ингибиторами IPP-процессирующего энзима фарнезилпирофосфат синтетазы; использование этих средств приводит к внутриклеточному накоплению IPP и мощной активации Vδ2Vγ9 Т-клеток, перспективным является применение синтетических фосфоантигенов (фосфостим) и аминобифосфонатов для активации и увеличения количества Vδ2Vγ9 Т-клеток.

В анализируемой нами группе больных рабдомиосаркомой подобный лечебный подход мог бы быть реализован у диссеминированных больных, у которых уровни TCRγδ Т-клеток достоверно снижаются в сравнении с больными, не имеющими отдаленных метастазов (11,0 и 18,5%; p = 0,019). Нельзя исключить подобные исследования у больных саркомой Юинга с поражением осевого скелета, так как именно у этих больных отмечались более низкие уровни TCRγδ-лимфоцитов в сравнении с больными, у которых были поражены конечности: 7,6 и 12,9% (p = 0,016).

В нашей работе мы впервые изучили уровни костимуляционных и активационных молекул у детей в группе сравнения и группе с саркомами. Небольшое количество наблюдений в нашей работе и недостаток информации об активационных маркерах не позволяют сделать однозначное заключение о роли CD25+, CD28+, CD38+, CD57+ и CD62L+ при рабдомиосаркоме и ОССЮ у детей. Тем не менее уточнение времени появления этих маркеров на Т-лимфоцитах в ходе развития опухоли может быть полезным для изучения корреляции со стадией заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение, что TCRγδ-лимфоциты при рабдомиосаркоме у детей не только обеспечивают элиминацию злокачественных клеток вне контекста классических молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го класса, но и осуществляют цитотоксическое действие в отношении опухоли, а также, по нашим данным, отражают напряжение иммунной системы при локализованных стадиях рабдомиосаркомы у детей.

Значительное снижение NK-клеток при наличии отдаленных метастазов рабдомиосаркомы у детей указывает на NK-клеточный иммунодефицит.

Мы отметили снижение уровня Т-цитотоксических клеток при увеличении объема опухоли более 100 $см^3$ или протяженности поражения длинной трубчатой кости более 8 см у пациентов при ОССЮ. У пациентов с поражением осевого скелета обнаружено снижение уровня TCRγδ-лимфоцитов по сравнению с группой больных, у которых поражены конечности. Полученные данные свидетельствуют о возможности формирования групп пациентов для применения иммуномодулирующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galindo C., Tiebin L., Krasin M. et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer*. 2007; 110 (2): 375–378.
2. Walterhous D. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children. *Pediatric Drags*. 2007; 9 (6): 391–400.
3. Дейчман Г.И., Кашкина Л.М., Ключарева Т.Е. и др. Влияние клеток костного мозга, селезенки и перитонеального экссудата на метастазирование опухолевых клеток в легкие сибирских хомячков. *Бюл. экспирем. биологии и медицины*. 1982; XCIV (10): 102–105.
4. Козловская Н.Г. Профилактика легочных метастазов остеосаркомы у собак путем предоперационной трансфузии костного мозга здоровых доноров. Автореф. дис. …канд. биол. наук. 14.00.14. *М.*, 2002. 21 с.
5. Esartia H.T., Deichman G.I., Kluchareva T.E. et al. Allogeneic bone-marrow transfusion suppresses development of lung metastases in osteogenic sarcoma patients after radical surgery. *Int J Cancer*. 1993; 54: 907–910.
6. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. *М.: Триада-Х*. 1998. 104 с.
7. Луговская С.А., Морозова И.Т., Почтарь М.Е. и др. Лабораторная гематология. *М.: Кафедра КЛД*. 2006. 214 с.
8. Serrano D., Monteiro J., Allen S. et al. Clonal expansion within the CD4+CD57+ and CD8+CD57+ T cell subsets in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol*. 1997; 158 (3): 1482–1489.
9. Cho D., Shook D., Shimasak N. et al. Cytotoxicity of activated natural killer cell against pediatric solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 3901–3009.
10. Fan Z., Yu P., Wang Y. et al. NK-cell activation by LIGT triggers tumor-specific CD8+ T-cell immunity to reject established tumors. *Blood*. 2006; 107 (4): 1342–1351.
11. Serrano D., Monteiro J., Allen S. et al. Clonal expansion within the CD4+CD57+ and CD8+CD57+ T cell subsets in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol*. 1997; 158 (3): 1482–1489.
12. Li Z., Xu Q., Peng R. et al. IFN-γ enhances HOS and U2OS cell lines susceptibility to γδ T cell-mediated killing through the Fas/Fas ligand pathway. *Int Immunopharmacol*. 2011; 11 (4): 496–503.
13. Viey E., Fromont G., Escudier B. et al. Phosphostim-activated γδ T-cells kill autologous metastastic renal cell carcinoma. *J Immunology*. 2005; 174: 1338–1347.
14. Groh V., Rhienehart R., Secrist H. et al. Broad tumor-associated ex pression and recognition by tumor-derived γδ-T cells of MIC-A and MIC-B. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 6879–6884.
15. Allison J. The immunobiology of gamma delta+ T-cells. *Semin Immunol*. 1990; 2 (1): 59–65.
16. Hayday A., Roberts C, Ramsburg E. Gammadelta cells and the regulation of mucosal immune responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 161–163.
17. Chiplunkar S., Dha S., Wesch D. et al. Gammadelta T cells in cancer immunotherapy: current status and future prospects. *Immunotherapy*. 2009; 1 (4): 663–678.
18. Caccamo N., La Mendola C., Orlando V. et al. Differentiation, phenotype, and function of interleukin-17-producing human Vγ9Vδ2 T cells. *Blood*. 2011; 118 (1): 129–138.
19. Bonneville M., Scotet E. Human V-gamma-9 V-delta-2 T cells: promising new leads for immunotherapy of infections and tumors. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18 (5): 539–546.
20. Caccamo N., Dieli F., Meraviglia S. et al. T γδ-cell modulation in anticancer treatment. *Cur Cancer Drug Targets*. 2010; 10: 27–36.
21. Gober H.J., Kistowska M., Angman L. et al. Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med*. 2003; 197 (2): 163–168.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник хирургического отделения № 1 НИИ ДОГ «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru
Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ ДОГ «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru
Тупицын Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** nntca@yahoo.com
Серебрякова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы гемоцитологии клинико-диагностической лаборатории центрального клинико-лабораторного отдела НИИ КО «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24
Тимошенко Валентина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24
Шведова Тамара Викторовна, биолог группы гемоцитологии клинико-диагностической лаборатории центрального клинико-лабораторного отдела НИИ КО «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское ш., д. 24

С.В. Иванова[1], **О.М. Дмитриева**[1], **С.А. Кулева**[2, 3]

[1] Детский санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Медико-социальная реабилитация детей, излеченных от онкологических заболеваний

Статистика заболеваемости детей в последние годы свидетельствует о росте частоты онкологических заболеваний. Вместе с тем применение интенсивных программ лечения способствует значительному увеличению выживаемости пациентов. Этот прогресс обязывает оценить многие проблемы, начиная с качества жизни вылеченных детей. Реабилитация в санаторно-курортных учреждениях является завершающим шагом маршрутизации онкологических пациентов. В статье представлен опыт онкологического отделения детского санатория «Солнечное» Санкт-Петербурга, направленный на коррекцию последствий химиолучевого лечения и хирургических вмешательств, выявление и лечение сопутствующей патологии, санацию хронических очагов инфекции. В результате комплексной медико-социальной реабилитации положительный эффект отмечается в 75% случаев.

Ключевые слова: дети, выжившие после рака; реабилитация.

Статистика заболеваемости детей в последние годы свидетельствует о росте частоты онкологических заболеваний. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется 120–150 детей и 40–50 подростков с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. В 2010 г. онкологическая заболеваемость (стандартизованный показатель) в нашем городе составила 10,2–15,1 на 100 000 детского населения, в то время как в среднем по стране этот показатель равнялся 13 на 100 000 [1]. По сравнению с частотой других заболеваний детского возраста онкологическая патология встречается относительно редко, однако по своей социальной значимости в структуре инвалидности и смертности занимает одно из первых мест.

В конце 90-х гг. применение новых интенсивных программ полихимиотерапии привело к тому, что выживаемость детей, в том числе и долговременная, значительно увеличилась. В среднем, учитывая все стадии опухолевого процесса, 5-летняя выживаемость при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) составляет 80%, лимфоме Ходжкина — более 90%, неходжкинских лимфомах — 70%, нефробластоме — 80%, остеогенной саркоме — 60%, ретинобластоме — 100% [2]. Этот прогресс обязывает оценить многие проблемы, начиная с качества жизни вылеченных детей.

Некоторые исследования указывают на то, что инвалидизация онкологических больных, значительно изменяющая возможности социальной адаптации, отмечается не менее чем в 40% случаев [3]. Лечение онкологического больного представляет собой мультидисциплинарное направление, основным составляющим которого является восстановление физического статуса. Система координированного подхода с применением комплексной терапии позволяет практически в 70% случаев полностью вылечить больного со злокачественной опухолью. Однако в результате заболевания и лечения нередко нарушаются и утрачиваются некоторые физиологические, психологические, социальные функции, восстановление которых представляется сложной задачей [4].

S.V. Ivanova[1], **O.M. Dmitrieva**[1], **S.A. Kulyova**[2, 3]

[1]Health Camp "Solnechnoe", St. Petersburg, Russian Federation
[2] N.N. Petrov Research Institute of Oncology of Ministry of Health of Russian Federation
[3] St. Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of Russian Federation

Medico-social rehabilitation of the children cured of cancer

In recent years there is an increase of childhood cancer statistically. At the same time, introduction of intensive programs in cancer therapy promote significant increase in survival rate of children. This progress obliges to estimate many problems, since quality of life in survivors of cancer. Rehabilitation in sanatorium establishments the final step of managing of oncological patients. The article presents the experience of the Oncological Department of St. Petersburg Health Camp "Solnechnoe" which occupies correction of chemo-, radiotherapy and surgery effects, identification and treatment of pathologies, and destruction of chronic infection. The positive effect is noted in 75% of cases as a result of multidisciplinary medico-social rehabilitation.

Key words: children, cancer survivors, rehabilitation.

Реабилитация как комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на устранение или компенсацию функциональных дефектов, повышение резистентности организма, восполнение иммунной недостаточности после цитостатического лечения, адаптацию организма к условиям среды, является завершающим шагом маршрутизации онкологических пациентов [5].

Данные аспекты медицинской реабилитации осуществляются в санаторно-курортных учреждениях. Программы мероприятий санаторно-курортного этапа, как правило, разрабатываются с учетом индивидуальных особенностей пациента (включая нозологию заболевания, возраст, объем лечения, осложнения, сопровождающие специфическую терапию); мероприятия начинаются сразу после завершения основного этапа лечения и проводятся с участием многих специалистов.

Детский санаторий «Солнечное» — многопрофильное учреждение, рассчитанное на 550 круглогодичных коек. В его составе функционирует 7 отделений. Онкологическое отделение для детей-инвалидов было открыто решением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга в июне 1998 г. До настоящего времени оно остается единственным не только в Санкт-Петербурге, но и в Северо-Западном регионе. Уникальность этого отделения заключается еще и в том, что существует возможность проведения реабилитационных мероприятий не только для больного ребенка, но и других детей из его семьи. В санаторий направляются дети в возрасте от 2 до 18 лет с гемобластозами и злокачественными солидными новообразованиями различной локализации, закончившие этап интенсивного лечения. Длительность терапии составляет 30 дней, однако по индивидуальным показаниям восстановительные мероприятия могут быть дополнены, в связи с чем санаторно-курортный этап продлевается. В отделении созданы все условия для пребывания детей с родителями, есть игровая комната, класс для занятий школьников, физкультурный зал, массажный кабинет, комната психологической разгрузки. Координированная работа врачей, учителей, воспитателей, психотерапевтов, психологов, массажистов, инструкторов по лечебной физической культуре (ЛФК) направлена на достижение успеха в преодолении болезни и ее последствий.

Большое место в реабилитации занимает возможность совместного пребывания больного ребенка с семьей: создается благоприятный психологический микроклимат, легче протекает адаптационный период.

Формулировка показаний, отбор и направление детей для реабилитационного лечения в санатории осуществляется специалистами детских городских больниц №№ 1 и 31, Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова.

Существует непрерывность и преемственность в работе санатория и клиник города: при необходимости ребенок может быть проконсультирован ведущими специалистами. Огромное значение имеет тщательный функциональный контроль за эффективностью восстановительного лечения и соответствующая корректировка программ реабилитации.

С момента открытия отделения было пролечено 1888 детей, из них 793 (42%) с ОЛЛ, 229 (12%) — с лимфомами и 866 (46%) — с солидными новообразованиями различных локализаций (табл. 1), в структуре которых преобладали нейробластома (225 детей, 11,9%) и опухоль Вильмса (207 больных, 10,9%). С одинаковой частотой (около 3%) в отделение поступали дети с опухолями костей и ретинобластомой. Длительность ремиссии составила от 1 мес до 14 лет (медиана 3 года).

Реабилитация как раздел детской онкологии имеет свои особенности, связанные с тем, что восстановительное лечение проводится у ребенка, который имеет не только различные морфофункциональные изменения, но и большие социальные проблемы. Наш пациент — развивающийся, растущий организм, который не сформирован до конца, и как личность не занимается профессиональной деятельностью (а только готовится к ней), не имеет жизненного опыта, сложившегося мировоззрения; психика его неустойчива и ранима. Ребенок, особенно маленький, зависим от окружающих, и прежде всего от родителей.

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Нозологические формы заболеваний	Число случаев (%)
Острый лимфобластный лейкоз	793 (42)
Нейробластома	225 (11,9)
Опухоль Вильмса	207 (10,9)
Неходжкинские лимфомы	156 (8,3)
Опухоли центральной нервной системы	147 (7,8)
Лимфома Ходжкина	73 (3,9)
Остеогенная саркома	69 (3,7)
Ретинобластома	61 (3,2)
Саркома Юинга	57 (3,0)
Герминогенные опухоли	44 (2,3)
Лангергансовоклеточный гистиоцитоз	40 (2,1)
Опухоли мягких тканей	16 (0,8)
Всего детей	1888 (100)

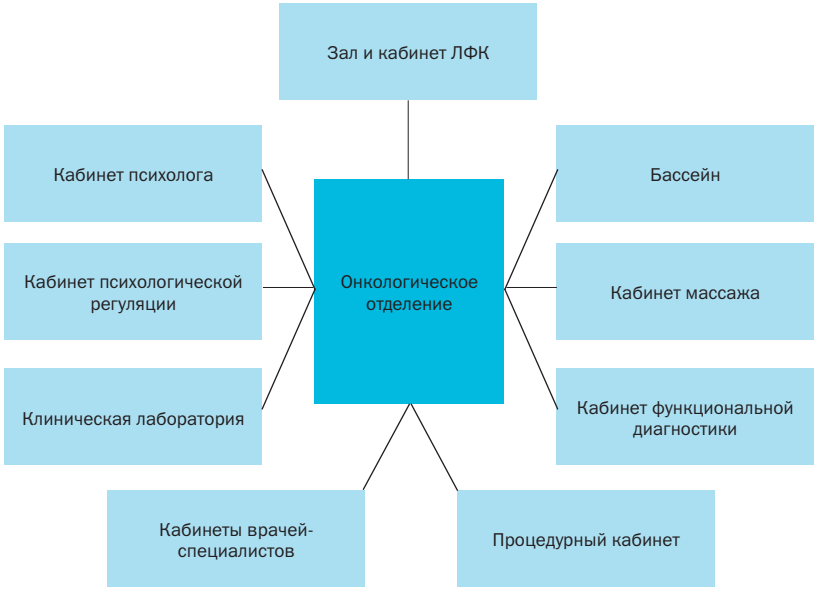

Рис. 1. Комплексирование структур медицинской реабилитации детского санатория «Солнечное»

Целью работы отделения является улучшение качества жизни больных детей, подготовка ребенка к возвращению в обычные для него условия жизни, в школу, к общению со сверстниками после длительного пребывания в стационаре.

Медицинская реабилитация направлена на коррекцию последствий химиолучевого лечения и хирургических вмешательств, выявление и лечение сопутствующей патологии, санацию хронических очагов инфекции. Всех детей осматривают врачи-специалисты санатория: отоларинголог, невропатолог, стоматолог, кардиолог, нефролог, дерматолог, врач лечебной физкультуры (рис. 1). Проводятся лабораторные исследования, используются методы функциональной диагностики (электрокардиография, исследование функции внешнего дыхания, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки).

Наиболее часто встречающаяся патология отражена в табл. 2: у детей после тяжелого специфического лечения функциональные изменения могут возникнуть в любых органах и системах. С наибольшей частотой диагностируется патология опорно-двигательного аппарата (20,6%), связанная с последствиями калечащих оперативных вмешательств и поздними осложнениями лучевой терапии. Токсическое поражение печени, энцефалопатия и заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются примерно с равной частотой у каждого 6–8-го ребенка. Среди сопутствующей патологии наиболее часто диагностируются хронические заболевания ЛОР-органов (16,3%)

Таблица 2. Частота встречаемости осложнений лечения и сопутствующей патологии

Основная патология	Число случаев
Патология опорно-двигательного аппарата	650 (20,6)
Хронические заболевания ЛОР-органов	514 (16,3)
Токсическое поражение печени	293 (9,3)
Атопический дерматит	240 (7,6)
Патология сердечно-сосудистой системы	236 (7,5)
Токсическая энцефалопатия	227 (7)
Функциональные расстройства ЖКТ	173 (5,5)
Эндокринные расстройства	167 (5,3)
Заболевания мочевыделительной системы	167 (5,3)
Хронические вирусные гепатиты	151 (4,8)
Заболевания органов дыхания	145 (4,6)
Полинейропатии	101 (3)
Постцитостатическое угнетение кроветворения	88 (2,8)
Всего	3152 (100)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

и атопический дерматит (7,6%). У большей части детей имеется сочетанный характер патологии (1,7 случаев на одного ребенка).

Фармакотерапия назначается индивидуально в зависимости от длительности ремиссии основного заболевания с учетом диагностированной сопутствующей патологии. Дети получают гепатопротекторы, кардиотрофики, нейротропные препараты, ферменты, про- и пребиотики, поливитаминные комплексы. Лечение интеркуррентных заболеваний, благодаря возможности изоляции ребенка, также проводится в отделении с использованием всех необходимых для этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии лекарственных средств.

Большинство детей с ОЛЛ (58%) получают поддерживающую полихимиотерапию препаратами 6-меркаптопурин и метотрексат (протоколы COALL-92, ALL-BFM-92, 99, 2004, MB-ALL-2009). Дозы препаратов корригируются еженедельно в зависимости от гематологических показателей.

С 2004 г. в отделение поступают дети после аллогенной (неродственной или гаплоидентичной) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, получающие иммуносупрессивную терапию циклоспорином. Определение уровня циклоспорина в крови проводится в лабораториях направляющих таких детей больниц.

В системе реабилитационных мероприятий важной составной частью являются кинезитерапия и механотерапия. В некоторых исследованиях показано, что практически у 100% больных снижены показатели физической работоспособности [6]. Среди причин высокой частоты ортопедических нарушений названы неоправданные ограничения в занятиях физической культурой и спортом со стороны специалистов и родителей, бытующие предрассудки об отрицательной роли в развитии рецидивов массажа и ЛФК. Подобная ситуация негативно влияет не только на физическое состояние детей, но и на их психическое развитие, способность к общению и в конечном итоге на процесс нормальной социализации. С учетом этих данных в отделении применяются программы реабилитации, включающие лечебную физкультуру в зале и бассейне с коррекцией индивидуальных нарушений, активную рекреационную деятельность (спортивные и подвижные игры на воздухе), участие в состязаниях. Лечебная физкультура является одним из ведущих средств реабилитации. Использование физических упражнений в лечении основано на эффекте специально подобранных и дозированных мышечных сокращений. Физиологические процессы, возникающие в организме человека, производящего мышечную работу, положительно влияют на функцию многих органов и систем. Лечебная физкультура в процессе реабилитационных мероприятий оказывает стимулирующее, трофическое, компенсаторное действие, нормализует деятельность больного организма [7].

Для детей с эндопротезами коленного и тазобедренного суставов используются индивидуальные методики ЛФК, разработанные в Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. При отсутствии противопоказаний назначаются массаж и водные процедуры.

Лечебно-двигательный режим устанавливается индивидуально с учетом возраста ребенка и длительности ремиссии основного заболевания. Все дети максимальное время проводят на свежем воздухе. Климатотерапия — сочетание морского воздуха и хвойного леса — оказывает благотворное действие на центральную нервную систему, нормализует сон. Диетотерапия включает 4-разовое питание, сбалансированное по основным пищевым ингредиентам.

Психологическая реабилитация тесно связана с медицинской, так как во многом на психику ребенка влияет его физическое несовершенство, обусловленное осложнениями лечения. Детская психика крайне ранима, и отношение к заболеванию у ребенка иное, чем у взрослого. Психологический статус детей хорошо изучен и характеризуется многочисленными страхами, высоким уровнем тревожности, снижением самооценки, чувством вины, нередко повышенной агрессией и аутоагрессией, эмоциональной неустойчивостью [8]. Дети весьма болезненно, гораздо сильнее, чем взрослые, вплоть до явлений дисморфизма, относятся к своим физическим недостаткам и дефектам. Кроме того, у них нарушены коммуникативные функции в связи с дефицитом общения, имеет место определенная педагогическая запущенность, девиантность поведения.

Семьи с детьми-инвалидами также обладают целым рядом поведенческих изменений, негативно влияющих на психологический статус больных детей и их здоровых братьев и сестер. Большинству родителей свойственно специфическое отношение к ребенку, опирающееся на опасения за его здоровье, и обусловленная этим заниженная оценка его возможностей, инфантилизирующая требования к нему. Все усилия сосредоточиваются на сохранении здоровья ребенка в ущерб развитию его личности [8, 9]. В санатории проводится семейная, групповая или индивидуальная психотерапия и психокоррекция всех выявляемых нарушений.

Следующим направлением работы является педагогическая реабилитация. В отделении дети продолжают школьное образование. Опытные педагоги проводят занятия с детьми, организуют конкурсы, концерты, способствуя улучшению коммуникативных способностей. Занятия с детьми флористикой, вышивкой, аппликацией по ткани, бисероплетением развивают мелкую моторику, что особенно полезно для больных с поражением периферической нервной системы и токсической энцефалопатией. Гармоничное сочетание индивидуального и коллективного методов работы способствует созданию положительного эмоционального фона, восстановлению утраченных навыков общения, развитию речи, улучшению внимания и памяти, отвлечению детей от своей болезни.

Оценка эффективности лечения проводится у каждого ребенка по окончании курса реабилитации. Она включает в себя как субъективные (улучшение самочувствия, эмоционального тонуса, сна; повышение аппетита), так и объективные данные (нормализацию массы тела, показателей периферической крови, снижение частоты

острых респираторных вирусных инфекций, отсутствие обострений хронических инфекций, улучшение координации движений и увеличение объема движений в пораженных суставах).

В результате комплексной медико-социальной реабилитации положительный эффект отмечен в 75% случаев (рис. 2). Отсутствие положительного эффекта лечения у 1/4 больных, как правило, было связано с наслоением интеркуррентных заболеваний, обострением хронической патологии; ухудшение состояния у 10 детей (0,5%) — с выявлением в отделении рецидива основного заболевания.

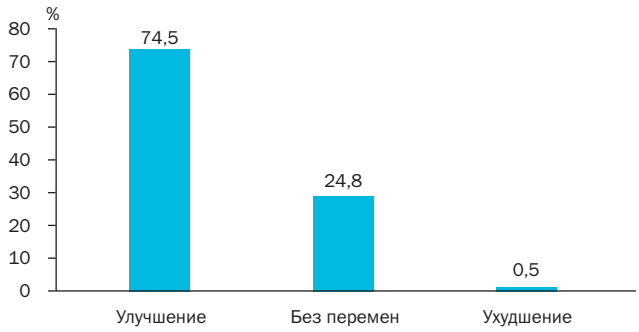

Рис. 2. Эффективность (%) медико-социальной реабилитации

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра (№ 16). *Санкт-Петербург: ООО «А-ВИР», ООО «ИПК КОСТА»*. 2010. 224 с.
2. Дурнов Л.А. Руководство по детской онкологии. *М.: Миклош*. 2003. 504 с.
3. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. *СПб.: Гиппократ*. 2011. 184 с.
4. Суслова Г.А., Григорьева В.Н., Соломкина Н.Ю., Неженцев М.В., Ростачёва Е.А., Александров С.И., Чокашвили М.В., Зенитато Л.А. Принцип комплексности в системе реабилитации. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания ГУЗ «ДС-РЦ «Детские Дюны». *Актуальные вопросы реабилитации в педиатрии*. 2006. С. 47–49.
5. Лильин Е.Т. Социальные проблемы инвалидности в России. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания ГУЗ «ДС-РЦ «Детские Дюны». *Актуальные вопросы реабилитации в педиатрии*. 2006. С. 46–7.
6. Ким С.Р., Парастаев С.А., Лайшева О.А., Лазарева И.О. Применение дозированных физических нагрузок у детей, больных ОЛЛ и ЛГМ, в стадии клинико-гематологической ремиссии. Методические рекомендации. *М.*, 1997. 48 с.
7. Ларионова Н.Н., Цейтлин Г.Я., Ганзина Н.В. Физическая реабилитация детей-инвалидов с онкологическими заболеваниями. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 1998; 2–3: 55.
8. Виноградова Е.Ю., Раевский С.Щ., Ковалёв В.И., Копосов П.В. Психологическая работа с детьми и подростками, страдающими злокачественными опухолями. *Детская онкология*. 2004; 2. Электронный ресурс: разд. 4.8.1 электрон.-опт. диск (CD ROM).
9. Зерницкий О.Б. Исследование влияния установок и психоэмоционального состояния родителей на психоэмоциональное состояние детей с онкологическими заболеваниями. Тезисы III съезда детских онкологов России. *М.*, 2004. 62 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Иванова Светлана Вячеславовна, врач детский онколог отделения детской онкологии СПБ ГБУЗ «Детский санаторий «Солнечное»
Адрес: Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Солнечное, ул. 2-я Боровая, д. 6, **тел.:** +7 (921) 337-25-83,
e-mail: Tabalina@mail.ru
Дмитриева Ольга Михайловна, врач детский онколог, заведующая отделением детской онкологии СПБ ГБУЗ «Детский санаторий «Солнечное»
Адрес: Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Солнечное, ул. 2-я Боровая, д. 6, **тел.:** +7 (812) 432-93-11
Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник группы терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ
Адрес: Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика, д. 10-12, литера В, **тел.:** +7 (921) 335-75-88,
e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

А.С. Крылов[1], **В.Г. Поляков**[1, 2], **С.В. Ширяев**[1]

[1] Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация
[2] Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{67}Ga-цитратом

Цель исследования. *Определить диагностическую эффективность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{67}Ga-цитратом в оценке противоопухолевого лечения сарком мягких тканей у детей.* ***Материалы и методы***. *Обследовано 83 ребенка с саркомами мягких тканей. Выполнена стандартная процедура радионуклидного сканирования с ^{99m}Tc-технетрилом (60 пациентов) и ^{67}Ga-цитратом (22 пациента) на гамма-камере E.CAM (Siemens).* ***Результаты***. *Чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность и положительная прогностическая ценность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{67}Ga-цитратом в оценке эффективности противоопухолевого лечения составила 94,1; 96,2; 92,6; 97 и 83,3; 90; 81,8; 90,9%, соответственно.* ***Заключение***. *Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом, по сравнению с ^{67}Ga-цитратом, обладает более высокими показателями диагностической эффективности в оценке противоопухолевого лечения. Для контроля эффективности противоопухолевого лечения целесообразно проводить мониторинг с ^{99m}Tc-технетрилом.*

Ключевые слова: сцинтиграфия, ^{99m}Tc-технетрил, ^{67}Ga-цитрат, опухоли мягких тканей.

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу опухолей мезенхимального происхождения. В настоящее время эта группа опухолей занимает четвертое место в структуре онкологических заболеваний у детей и составляет около 8% всех новообразований. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено ее широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом аспекте мягкотканные саркомы ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинико-морфологические варианты опухоли существенно различаются между собой по агрессивности, клиническому проявлению. Проблема оценки эффективности лечения СМТ актуальна в современной онкологии. При оценке эффективности проведенного лечения традиционные методы лучевой диагностики имеют свои ограничения. Особое внимание, благодаря неинвазивности и возможности обнаружения патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется радионуклидной диагностике (РНД) [1]. Накопленный уровень радиофармацевтического агента опухолью отражает метаболизм и пролиферативную активность злокачественных клеток, а следовательно, и их количество после лечения, поэтому радионуклидные методы могут широко использоваться с целью мониторинга эффективности лечения [1–3].

Наиболее перспективным методом диагностики опухолей мягких тканей у детей в ядерной медицине является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F-ФДГ, которая обладает высокой специфичностью

A.S. Krylov[1], **V.G. Polyakov**[1, 2], **S.V. Shiryaev**[1]

[1] FSI "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Moscow, Russian Federation
[2] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Estimation of efficiency of treatment of children's soft tissues sarcomas using ^{99m}Tc-mibi and ^{67}Ga-citrate scintigraphy

Aim. *To define diagnostic efficiency of ^{67}Ga-citrate and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in estimation of treatment efficiency children's soft tissues sarcomas.* ***Materials and Methods***. *Are investigated 83 primary patients with STS. Is executed standard procedure radionuclide scanning with ^{67}Ga-citrate (22 patients) and ^{99m}Tc-MIBI (60 patients) on gamma camera E.CAM (Siemens).* ***Results***. *Sensitivity, specificity, NPV and PPV of ^{67}Ga-citrate scintigraphy was 83,3; 90; 81,8 and 90,9% respectively. Sensitivity, specificity, NPV and PPV of ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy was 94,1; 96,2; 92,6 and 97% respectively.* ***Conclusions***. *It has been established, that ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy possesses higher diagnostic efficiency in an estimation of antineoplastic treatment, than ^{67}Ga-citrate scintigraphy. It is expedient to carry out monitoring with ^{99m}Tc-MIBI for control of antineoplastic efficiency of STS.*

Key words: scintigraphy, ^{99m}Tc-MIBI, ^{67}Ga-citrate, soft tissue tumors.

и высокой разрешающей способностью, но, к сожалению, пока не получила широкого распространения в России [1, 2, 4]. По данным литературных источников, наибольшей эффективностью при диагностике СМТ обладают ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, а также сцинтиграфия с ^{201}Tl-хлоридом, ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-MIBI [3–6]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканных опухолей часто используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП): ^{67}Ga-цитрат и ^{99m}Tc-технетрил [1, 2]. ^{67}Ga-цитрат относится к условно туморотропным радиофармпрепаратам. Механизм накопления ^{67}Ga-цитрата в опухолях — комплексный. Метод основан на избирательном повышенном накоплении ^{67}Ga-цитрата в патологической ткани по сравнению с окружающими ее «нормальными» тканями, что позволяет с помощью сцинтиграфии через 48–72 ч визуализировать злокачественные опухоли. ^{99m}Tc-технетрил, благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки. Повышенное включение РФП в опухоли объясняется тем, что раковые клетки, по сравнению с нормальными, обладают более высоким трансмембранным потенциалом.

Роль ядерной медицины в диагностике опухолей мягких тканей на сегодняшний день четко не определена. По данным отечественной и зарубежной литературы, использование этих РФП в детской онкологической практике изучено недостаточно.

Цель исследования: определить диагностическую эффективность сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-технетрилом в оценке результатов противоопухолевого лечения СМТ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе находились под наблюдением 83 пациента (40 девочек и 43 мальчика) в возрасте от 1 года до 16 лет с СМТ различной локализации. Все пациенты имели гистологически подтвержденный диагноз и прошли полное клиническое обследование, включающее физикальный осмотр, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию (РКТ, МРТ), остеосцинтиграфию и сцинтиграфию мягких тканей. Все исследования выполняли перед началом противоопухолевого лечения и через 3 нед после окончания курса полихимиотерапии (ПХТ) и/или лучевой терапии. В процессе лечения проводили серию динамических радионуклидных исследований с целью контроля эффективности проводимой терапии. Определение степени патоморфоза опухоли не проводилось. Критерием метаболического ответа опухоли на лечении являлся уровень аккумуляции РФП в опухоли.

В исследование вошли дети с наиболее часто встречаемыми злокачественными мезенхимальными опухолями мягких тканей, такими как рабдомиосаркома (РМС), саркома Юинга / примитивная нейроэктодермальная опухоль (СЮ/ПНЭО), синовиальная саркома (СС).

Сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом была выполнена 22 пациентам (РМС — 6, СЮ/ПНЭО — 12, СС — 4), с ^{99m}Tc-технетрилом — 60 (РМС — 38, СЮ/ПНЭО — 19, СС — 3). Парных исследований с двумя РФП не проводилось.

Сцинтиграфию выполняли на гамма-камере E.CAM (Siemens), сопряженной с компьютером ICON для обработки и хранения данных.

^{67}Ga-цитрат вводили внутривенно, активностью равной 3,7–7,4 МБк/кг массы тела. Исследование проводили через 72 ч после введения РФП. Использовался плоскопараллельный коллиматор для средних энергий общего назначения. Больным с локализацией опухоли в забрюшинном пространстве и в области таза накануне исследования выполнялась подготовка — очистка кишечника.

^{99m}Tc-технетрил вводили внутривенно в контралатеральную по отношению к очагу поражения конечность. Вводимую активность рассчитывали по массе тела ребенка (37 МБк на 5 кг массы тела). Исследование проводили через 20 мин после введения РФП.

Сцинтиграфию выполняли в режиме сканирования «все тело» и/или проводили статическую полипозиционную сцинтиграфию в передних и боковых проекциях. Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами — сглаживанием и контрастированием. Проводилась качественная оценка распределения индикатора соответственно исследованным областям.

Из-за невозможности верификации наших результатов с данными морфологического исследования сравнение проводилось с данными РКТ (МРТ). Для оценки опухолевого ответа на лечение компьютерная и магнитно-резонансная томография рассматривались как наиболее информативные методы инструментальной визуализации. Для того чтобы снизить вероятность ошибочных результатов сцинтиграфии, сравниваемых с данными РКТ, достоверность последних определялась в процессе длительного динамического наблюдения (от 1 года до 3 лет). Для систематизации выявленных изменений по данным РКТ были использованы критерии RECIST (v. 1.1) [7]. Измеряемой считалась опухоль, у которой удавалось измерить хотя бы один размер (фиксировался наибольший диаметр, НД). Образования ≤ 10 мм считались неизмеряемыми. Все измеряемые образования, максимально до 10 образований, фиксировались в исходном состоянии. Подсчитывалась сумма НД всех целевых образований, выявленных исходно, которые затем отслеживались и оценивались. Полное исчезновение всех опухолевых образований считалось полным ответом (ПО), уменьшение суммы НД на 30% по сравнению с исходными размерами — частичным ответом (ЧО), увеличение суммарного значения НД на 20% — прогрессированием заболевания (ПЗ). Стабилизацией заболевания (СЗ) считалось состояние, когда не было ни достаточного для ЧО сокращения размера образований, ни достаточного для ПЗ увеличения образований, при этом учитывалась наименьшая сумма НД с начала терапии.

Для принятия диагностического решения по результатам сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-технетрилом о наличии или отсутствии активной опухолевой ткани

нами был выбран порог уровня аккумуляции РФП 120%. Рассчитывали относительное накопление ($ОН_{ср.}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной «здоровой» областью после определения средних уровней накопления РФП в очаге ($УН_{ср.\ очаг}$) и «здоровой» области ($УН_{ср.\ фон}$). В работе учитывался только средний уровень накопления РФП в выбранной зоне интереса — $УН_{ср.}$ (%):

$ОН_{ср.} = УН_{ср.\ очаг} / УН_{ср.\ фон}$ x 100% (программный алгоритм).

При $ОН_{ср.} < 120\%$ принимали гипотезу об отсутствии активной опухолевой ткани и, наоборот, при $ОН_{ср.} > 120\%$ — о ее наличии. Порог для выбора одной из двух гипотез определен на основе метода последовательного анализа Вальда. Для снижения ложных результатов сканирования в анализируемую группу нами были включены только те дети, у которых при первом исследовании уровень накопления РФП был больше 120%.

При сопоставлении данных сцинтиграфии с данными РКТ (МРТ) происходило формирование результатов исследования с ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-технетрилом:

1) истинноположительный (ИП) результат соответствовал совпадению ЧО, а также СЗ, по данным РКТ (МРТ), с результатами сцинтиграфии: $120\% < ОН_2 \leq ОН_1$, а также ПЗ с $ОН_2 > ОН_1$ (где $ОН_1$ и $ОН_2$ — уровни аккумуляции РФП в опухоли в первом и втором исследованиях, соответственно);
2) истинноотрицательный (ИО) результат: совпадение ПО с $120\% > ОН_2 < ОН_1$;
3) ложноположительный (ЛП) результат: совпадение ПО с $120\% < ОН_2 < ОН_1$, а также ЧО и СЗ с $ОН_2 > ОН_1$);
4) ложноотрицательный (ЛО) результат: совпадение ЧО и СЗ с $120\% > ОН_2 < ОН_1$ и ПЗ с $ОН_2 < ОН_1$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом

Сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом была выполнена 22 пациентам, из них 6 с РМС, 12 с саркомой Юинга/ПНЭО и 4 с синовиальной саркомой.

Были получены 10 ИП, 9 ИО, 2 ЛО и 1 ЛП результаты (больные, у которых был положительный результат при сканировании, но отсутствовало опухолевое образование, подтвержденное данными УЗИ, РКТ/МРТ). Среди ЛО результатов были 2 пациента с синовиальной саркомой. Один ЛП результат был получен у больного с РМС (табл. 1).

Рассмотрим более подробно случаи ложных результатов исследования.

Больной К., 10 лет (вес 41 кг), диагноз синовиальной саркомы пояснично-крестцовой области справа с распространением в полость малого таза ($T_{2b}N_0M_0$, G_{2-3}). До лечения было выполнено исследование с ^{67}Ga-цитратом. Уровень накопления РФП в опухоли составил 195%. В последующем больному было проведено 5 курсов ПХТ и лучевая терапия. При контрольном исследовании по данным МРТ определялся внутритазовый компонент опухоли размером 3,5 x 2,0 x 2,6 см (ЧО). При сканировании очагов гиперфиксации выявлено не было (ЛО результат). Исследования с ^{99m}Tc-технетрилом не проводились.

Больная Ш., 6 лет (вес 19 кг), диагноз синовиальной саркомы левого бедра, метастазы в легких ($T_{2b}N_0M_1$, G_x). При исследовании с ^{67}Ga-цитратом до начала лечения была визуализирована первичная опухоль ($ОН_{ср.}$ — 504%). В последующем больная получила несколько курсов ПХТ, и через 1 мес после окончания очередного курса химиотерапии было выполнено контрольное исследование с ^{67}Ga-цитратом. Был получен отрицательный результат сканирования (ЛО). По данным УЗИ и РКТ определялась остаточная опухоль размерами 5,1 x 3,2 x 6,5 см с участками кальцинации (ЧО).

Больная С., 8 лет (вес 27 кг), диагноз рабдомиосаркомы левой лопаточной области ($T_3N_0M_0$, G_x). До лечения уровень аккумуляции РФП составлял 186%. Пациентке было выполнено радикальное удаление опухоли с последующей адъювантной химиотерапией и облучением. Через 3 мес выполнено контрольное исследование. Уровень накопление РФП в левой лопаточной области составил 128% при отсутствии признаков рецидива заболевания по данным УЗИ и РКТ (ЛП). Исследования с ^{99m}Tc-технетрилом у этого ребенка также не проводились.

Из табл. 1 видно, что при исследовании с ^{67}Ga-цитратом было получено 2 ЛО и 1 ЛП результат.

Рассчитанная диагностическая эффективность метода составила:

- чувствительность — 83,3%;
- специфичность — 90,0%;
- отрицательная прогностическая ценность — 81,8%;
- положительная прогностическая ценность — 90,9%.

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом была выполнена 60 пациентам (проведено 60 исследований), из них 38 с РМС, 19 с саркомой Юинга/ПНЭО и 3 с синовиальной саркомой.

Таблица 1. Результаты исследований с ^{67}Ga-цитратом (n = 22)

Заболевание \ Результат	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Рабдомиосаркома	4	3	1	-
Саркома Юинга/ПНЭО	5	6	-	-
Синовиальная саркома	1	-	-	2
Всего исследований	10	9	1	2

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль. ИП — истинноположительный, ИО — истинноотрицательный, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный.

Таблица 2. Результаты исследований с ^{99m}Tc-технетрилом (n = 60)

Заболевание \ Результат	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Рабдомиосаркома	21	16	-	1
Саркома Юинга/ПНЭО	4	5	-	1
Синовиальная саркома	7	4	1	-
Всего исследований	32	25	1	2

Были получены 32 ИП, 25 ИО, 2 ЛО и 1 ЛП результаты. Среди ЛО результатов был 1 пациент с саркомой Юинга/ПНЭО и 1 с рабдомиосаркомой. Один ЛП результат был получен у больного с синовиальной саркомой (табл. 2).

Рассмотрим более подробно ложные результаты исследования.

Больная У., 3 года (вес 15 кг), диагноз рабдомиосаркомы правой орбиты ($T_{2a}N_0M_0$, G_x). До лечения было выполнено сканирование с ^{99m}Tc-технетрилом. Накопление препарата в опухоли было невысокой интенсивности — 130%. После окончания клинического обследования больной проведено 6 курсов ПХТ. При контрольном обследовании в мягких тканях правой орбиты определяется остаточная опухоль размером 2,0 х 1,6 х 1,0 см (ЧО). Проведенное повторное сканирование не подтвердило наличие активной патологической ткани (ЛО). Исследование с ^{67}Ga-цитратом не проводилось.

Больная Ж., 5 лет (вес 20 кг), диагноз саркомы Юинга/ПНЭО мягких тканей задней поверхности левой голени ($T_{2a}N_0M_0$, G_x). Состояние после радикального удаления опухоли по месту жительства. Рецидив в ложе удаленной опухоли. Накопление ^{99m}Tc-технетрила составило 188%. Было проведено 5 курсов ПХТ, после чего оценена эффективность лечения. По данным УЗИ, в мягких тканях левой голени сохранялся опухолевый узел размерами 6,6 х 1,9 х 2,4 см (ЧО). ^{99m}Tc-технетрил в остаточной опухоли не накопился (ЛО). Исследование с ^{67}Ga-цитратом не выполнялось.

Пациентка Б., 10 лет (вес 45 кг), диагноз синовиальной саркомы правого коленного сустава ($T_{2b}N_0M_0$, G_x). Аккумуляция ^{99m}Tc-технетрила до лечения составила 202%. После нескольких курсов ПХТ, по данным инструментального обследования (УЗИ, РКТ), опухоль не определялась (ПО). При контрольном сканировании в области ранее определяемой опухоли отмечалась гиперфиксация РФП ($ОН_{ср.}$ — 150%; ЛП). Исследование с ^{67}Ga-цитратом не проводилось.

Рассчитанная диагностическая эффективность метода составила:

- чувствительность — 94,1%;
- специфичность — 96,2%;
- точность — 95,0%;
- отрицательная прогностическая ценность — 92,6%;
- положительная прогностическая ценность — 97,0 %.

Приводим клинический пример

Пациент К., 16 лет (вес 51 кг). Диагноз: «Опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО левого бедра ($T_{2b}N_1M_0$, G_x)». Со слов больного, около 3 лет назад

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (режим Т2, проекция фронтальная): в мягких тканях внутренней поверхности средней трети левого бедра пациента К., 16 лет, определяется многоузловая опухоль неоднородной солидной структуры с наличием участков с жидкостным сигналом (возможно, некроз) и единичных участков кровоизлияний. Общий размер опухоли 8,0 х 2,0 х 3,6 см

была травма левого бедра. В июне 2011 г. заметил появление объемного образования в области левого бедра. Обратился в РОНЦ, где была выполнена открытая биопсия опухоли. Гистологическое заключение: опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО.

Данные первичного инструментального обследования:

УЗИ. В мягких тканях левого бедра определяются 2 сливающихся друг с другом умеренно васкуляризированных опухолевых образования, тесно прилежащих к бедренной кости. Опухоль муфтообразно охватывает бедренную кость. Размер опухоли 9,0 х 2,5 х 4,0 см. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

РКТ грудной клетки. Патологии не выявлено.

МРТ бедер. В мягких тканях внутренней поверхности средней трети левого бедра определяется многоузловая опухоль неоднородной солидной структуры с наличием

участков с жидкостным сигналом (возможно, некроз) и единичных участков кровоизлияний. Общий размер опухоли 8,0 х 2,0 х 3,6 см. Глубокие артерия и вена тесно прилежат к опухоли на протяжении до 0,6 см. Седалищный нерв и бедренные сосуды в опухолевый процесс не вовлечены (рис. 1).

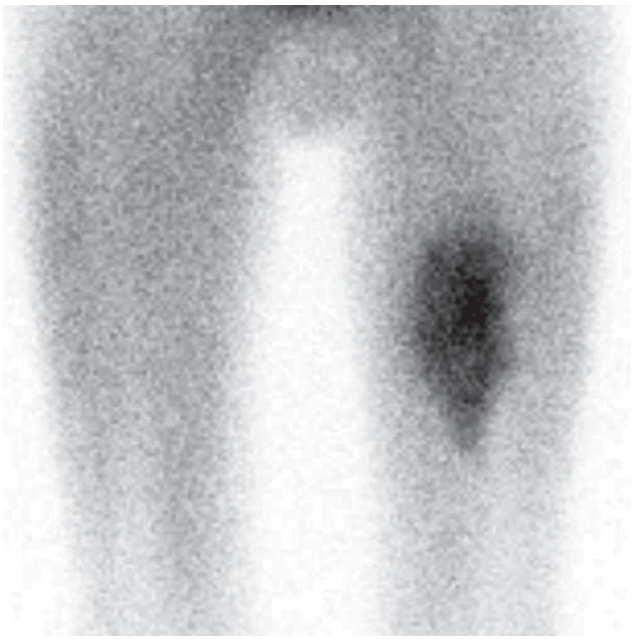

Рис. 2. Сцинтиграмма с ^{99m}Tc-технетрилом: в мягких тканях средней трети левого бедра пациента К., 16 лет, по внутренней поверхности определяется патологическая гиперфиксация РФП. $ОН_{ср.}$ — 234%

Рис. 3. Магнитно-резонансная томография (режим Т2, проекция фронтальная): определяется уменьшение размера образования до 5,1 х 0,7 х 1,4 см. Выраженная положительная динамика

Остеосцинтиграфия. Очагового поражения костей скелета не выявлено.

Сцинтиграфия мягких тканей с ^{99m}Tc-технетрилом. На сцинтиграммах определяется патологическая гиперфиксация РФП в мягких тканях средней трети левого бедра по внутренней поверхности. $ОН_{ср.}$ — 234%, $ОН_{макс.}$ — 251% (рис. 2).

После комплексного обследования был поставлен клинический диагноз: «Саркома семейства Юинга/ПНЭО мягких тканей левого бедра». Пациенту начато химиотерапевтическое лечение по протоколу VAI. Проведено 6 курсов, после чего была оценена эффективность проводимой терапии.

Данные МРТ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом:

МРТ. Выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухоли до 5,1 х 0,7 х 1,4 см. Седалищный нерв и бедренные сосуды в опухолевый процесс не вовлечены. Выраженная положительная динамика. Частичный ответ по системе RECIST (рис. 3).

Сцинтиграфия мягких тканей с ^{99m}Tc-технетрилом. На сцинтиграммах определяется физиологическое распределение туморотропного РФП. Выраженная положительная динамика (рис. 4).

В дальнейшем пациент был направлен под наблюдение онколога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молодой возраст пациентов, составляющих преимущественный контингент больных СМТ, накладывает на диагноста и лечащего врача дополнительную ответственность, обусловленную социальной значимостью этой проблемы. Несмотря на достигнутый в медицине прогресс в вопросах ранней диагностики и лечения опухолей мягких тканей, результаты, к сожалению, не достигают желаемых.

Развитие и рост опухоли начинается на уровне изменений метаболизма и других функциональных расстройств. В свете изученных терапевтических возможностей современных противоопухолевых препаратов все большее внимание уделяется разработке новых подходов в прогнозировании и оценке эффективности лечения опухолей мягких тканей с точки зрения биохимических и биофизических особенностей опухолевой ткани, ее агрессивности и других показателей. Сцинтиграфическое исследование позволяет контролировать эффективность противоопухолевого лечения, отражая физиологические и биохимические процессы, происходящие в опухоли в процессе лечения, что является принципиально важным преимуществом методов «функциональной визуализации».

В современной научной литературе подробно описаны различные РФП, применяемые в диагностике опухолей мягких тканей. Для многих изучена аффинность (тропность) к опухолям, как злокачественным, так и доброкачественным; определена диагностическая эффективность сцинтиграфической методики в оценке противоопухолевого лечения и выявления рецидива заболевания. Хуже обстоит дело с изучением сравнительных возможностей различных радиофармпрепаратов в диагностике. Наиболее часто сравниваются ^{201}Tl-хлорид и ^{99m}Tc-MIBI. Особняком стоят работы,

посвященные изучению ПЭТ с ^{18}F-FDG как наиболее эффективному и перспективному методу. Но мы не встретили ни одной работы по сравнительному анализу сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-MIBI в диагностике опухолей мягких тканей. Кроме того, большинство авторов изучают возможности отдельных РФП на достаточно разнородных группах пациентов, преимущественно взрослого возраста. Вероятно, поэтому данные, получаемые разными исследователями, при изучения одного и того же РФП отличаются. В настоящей работе впервые был проведен сравнительный анализ возможностей сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом и ^{99m}Tc-технетрилом для оценки эффективности противоопухолевого лечения СМТ у детей.

В нашем исследовании было установлено, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом обладает более высокой чувствительностью, специфичностью, отрицательной прогностической и положительной прогностической ценностью по сравнению с ^{67}Ga-цитратом. Так, при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом было получено 3 ЛО (1 РМС, 1 синовиальная саркома, 1 ПНЭО) и 1 ЛП результат (синовиальная саркома), с ^{67}Ga-цитратом — 2 ЛО (синовиальная саркома) и 1 ЛП (РМС). Исследование было выполнено у 83 детей, что повышает достоверность полученных данных по сравнению с иностранными работами.

Сопоставление результатов сцинтиграфии происходило с данными РКТ, поскольку биопсия опухоли не проводилась. Стоит отметить, что биопсия как «золотой стандарт» диагностики имеет ограничения в оценке эффективности лечения СМТ. Так, СМТ часто достигают крупных размеров, а в процессе лечения в них могут возникать зоны некроза. Пункционная биопсия в этом случае должна выполняться из нескольких точек и лучше под контролем ПЭТ (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, ОФЭКТ) / РКТ. Такое совмещенное исследование позволит обнаружить наиболее функционально активный участок опухоли, из которого и следует получать гистологический материал. В реальных условиях пункционная биопсия под контролем ПЭТ (ОФЭКТ) / РКТ практически не выполняется. Кроме того, пункционная биопсия является инвазивным методом, поэтому в качестве эталона сравнения результатов сцинтиграфии мы использовали РКТ, достоверность результатов которой подтверждалась в процессе мониторинга в течение от 1 до 3 лет.

Из научной литературы известно, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом используется для оценки эффективности противоопухолевого лечения опухолей костей (преимущественно остеосаркомы) и мягких тканей.

H. Moustafa с колл. изучили диагностические возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc-MIBI при оценке эффективности лечения костных и мягкотканых опухолей (n = 28). Ученые установили, что ^{99m}Tc-MIBI является хорошим индикатором опухолевого ответа на проводимое лечение. Так, уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависел от степени ее некроза (r = 0,77) [8].

R. Garcia изучил возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике злокачественных опухолей мягких тканей и установил, что противоопухолевое лечение приводит к значительному снижению уровня аккумуляции РФП опухолью, что может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения. У 9 из 48 пациентов были получены отрицательные результаты исследования, несмотря на наличие активной опухолевой ткани. При дальнейшем наблюдении было установлено, что четверо из этих пациентов не ответили на проводимое лечение, и у них была обнаружена гиперэкспрессия П-гликопротеина, отвечающего за химиорезистентность и быстрое «вымывание» РФП из клетки, как аналога химиопрепарата [9]. Известно, что опухоль с установленной гиперэкспрессией П-гликопротеина плохо отвечает на химиотерапию, а быстрое вымывание ^{99m}Tc-технетрила из такой опухоли может служить предсказательным индикатором низкой эффективности химиотерапии [10].

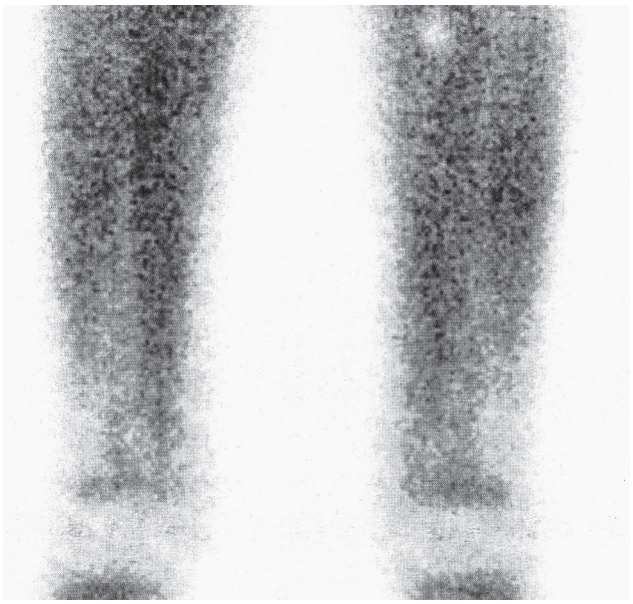

Рис. 4. Сцинтиграмма мягких тканей с ^{99m}Tc-технетрилом после 6 курсов химиотерапии: определяется физиологическое распределение туморотропного РФП. Выраженная положительная динамика

Степень накопления индикатора в опухоли может свидетельствовать о жизнеспособности злокачественных клеток, предсказывая их смерть в процессе лечения. К примеру, снижение накопления ^{99m}Tc-MIBI происходит в пренекротических клетках с ослабленными митохондриальными функциями. V. Soderlund и соавт. показали зависимость между уровнем снижения аккумуляции ^{99m}Tc-MIBI остеосаркомой и степенью ее некроза [11].

Еще один механизм аккумуляции РФП в опухоли напрямую связан со степенью ее кровоснабжения. СМТ представляют собой хорошо васкуляризированные опухоли. В процессе лечения патологическая сосудистая сеть опухоли подвергается регрессии. Известно, что сцинтиграфию с ^{99m}Tc-MIBI можно использовать для оценки степени перфузии опухоли [12]. Следовательно, если противоопухолевое лечение приводит к регрессии сосудистой сети, то это должно отражаться на результатах сцинтиграфии с ^{99m}Tc-MIBI. Чем эффективнее противоопухолевое лечение, тем интенсивнее регрессия кровеносной сети опухоли, что приводит к снижению уровня аккумуляции РФП в ней.

В исследовании Z. Özcan была получена корреляционная зависимость, равная 0,7 ($p < 0,05$), между уровнем аккумуляции ^{99m}Tc-MIBI в опухоли и степенью ее перфузии, определяемая при динамической остеосцинтиграфии [13].

Таким образом, снижение уровня аккумуляции ^{99m}Tc-технетрила в опухоли в процессе лечения может происходить по двум основным причинам: при уменьшении перфузии опухоли и снижении митохондриального индекса в результате некротических и пренекротических процессов в опухоли. Уровень аккумуляции ^{67}Ga-цитрата в опухоли меньше зависит от развитости сосудистой сети, потому как максимальное накопление РФП в опухоли происходит на 3-и сут. Так же нам не удалось найти ссылок на связь между уровнем аккумуляции ^{67}Ga-цитрата в опухоли и степени ее патоморфоза в процессе лечения.

D. Estes с колл. изучил возможности сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом в оценке эффективности лечения больных с саркомой Юинга. У всех включенных в исследование пациентов (n = 30) в процессе лечения наблюдалось снижение уровня аккумуляции РФП в опухоли при контрольном исследовании [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог нашей работе, мы предлагаем использовать для оценки эффективности лечения СМТ мониторинг с ^{99m}Tc-технетрилом. Эта методика обладает более высокой диагностической эффективностью по сравнению с ^{67}Ga-цитратом. Кроме того, исследование скорости «вымывания» РФП из опухоли как фактора прогноза эффективности предстоящей химиотерапии делают эту методику перспективной для дальнейшего изучения. В случаях локализации опухоли в области живота и таза целесообразно проводить исследование с ^{67}Ga-цитратом, поскольку диагностика ^{c99m}Tc-технетрилом затруднена из-за физиологической гиперфиксации РФП в данных областях.

Выводы. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом обладает более высокими показателями диагностической эффективности в оценке противоопухолевого лечения, чем с ^{67}Ga-цитратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширяев С.В. Ядерная медицина в онкологии. В сб.: Энциклопедия клинической онкологии. Под. ред. М.И. Давыдова. *М.: РЛС*. 2004. С. 117–125.
2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. *Томск: STT*. 2004. 37 с.
3. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation. *Cancer Imaging*. 2005; 5: 66–72.
4. Moon L., McHugh K. Advances in paediatric tumour imaging. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (6): 608–611.
5. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *Cancer J Clin*. 2004. P. 54–94.
6. Pinkas L., Robinson D., Halperin N., Mindlin L., Cohenpour M., Baumer M., Horne T. 99mTc-MIBI scintigraphy in musculoskeletal tumors. *J Nucl Med*. 2001; 42 (1): 33–37.
7. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European J of Cancer*. 2009; 45: 228–247.
8. Moustafa H., Riad R., Omar W., Zaher A., Ebied E. 99mTc-MIBI in the assessment of response to chemotherapy and detection of recurrences in bone soft tissue tumours of the extremities. *QJ Nucl Med*. 2003; 47: 51–57.
9. Garcia R., Kim E.E., Wong F.C., Korkmaz M., Wong W.-H., Yang D.J., Podoloff D.A. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1476–1479.
10. Sergieva S.B., Timcheva K.V., Hadjiolov N.D. 99mTc-MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients. *J Buon*. 2006; 11 (1): 61–68.
11. Söderlund V., Jonsson C., Bauer H.C., Brosjö O., Jacobsson H. Comparison of technetium-99m-tetrofosmin uptake by musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*. 1997; 38 (5): 682–686.
12. Taki J., Sumiya H., Tsuchiya H., Tomita K., Nonomura A., Tonami N. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with Technetium-99m-MIBI scintigraphy. *J Nucl Med*. 1998; 39 (5): 501–506.
13. Özcan Z., Burak Z., Erinc K., Dirlik A., Basdemir G., Sabah D., Ozkilic H. Correlation of ^{99m}Tc-sestamibi uptake with blood-pool and osseous phase ^{99m}Tc-MDP uptake in malignant bone and soft-tissue tumours. *Nuclear Medicine Communications*. 2001; 22: 679–683.
14. Estes D.N., Magill H.L., Thompson E.I., Hayes F.A. Primary Ewing sarcoma: follow-up with Ga-67 scintigraphy. *Radiology*. 1990; 177 (2): 449–453.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-14-01, +7 (903) 721-17-77,
e-mail: krilovas@rambler.ru
Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-44-88, **e-mail:** vgp-04@mail.ru
Ширяев Сергей Вадимович, доктор медицинских наук, зав. отделом радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Ю.А. Пунанов[1], Т.В. Андреева[4], Г.И. Гафтон[1], Ю.В. Гудзь[2], С.А. Сафонова[1], В.В. Набоков[3], В.И. Новик[1]

[1] НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[2] Центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация
[4] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой

Проведен анализ результатов комбинированного лечения 122 детей в возрасте 5–17 лет с остеосаркомой, из них с локализованными формами 72,6%, с генерализованными — 27,4%. Дети пролечены в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова в период 1980–2010 гг. Длительность наблюдения составила от 13 до 378 мес (медиана 63,2 мес). Результаты лечения зависели от распространенности процесса, вида полихимиотерапии и объема оперативного пособия. Наиболее высокие результаты получены у больных с органосохраняющими оперативными пособиями, которые могут быть выполнены у 80% пациентов.

Ключевые слова: дети, остеосаркома, химиотерапия, органосохраняющие операции.

Лечебная тактика при остеосаркоме за последние 20–25 лет существенно изменилась: в настоящее время практически перестала использоваться лучевая терапия, лекарственное лечение применяется в режиме неоадъювантной и адъювантной полихимиотерапии [1, 2]. Ведущим же методом лечения остается оперативное пособие. Программы химиотерапии, используемые при этой опухоли, различаются как по набору цитостатиков (чаще других используются различные сочетания антрациклиновых антибиотиков, препаратов платины, высоких доз метотрексата, ифосфамида, этопозида), так и по их дозировкам и срокам проведения [3–5].

Характер выполняемых оперативных вмешательств у детей с остеосаркомой с течением времени также существенно изменился. В настоящее время у ряда больных стало возможным проводить органосохраняющие операции, обеспечивающие хорошие функциональные и косметические результаты и позволяющие вести более активный образ жизни [3, 6, 7]. Однако среди онкологов нет единого мнения о возможной частоте их выполнения, влиянии на развитие рецидивов заболевания, частоте и характере осложнений, выборе варианта органосохраняющей операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1980 по 2010 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» наблюдались 146 детей в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст 12,5 лет), страдающих остеосаркомой; из них мальчиков 83 (56,9%), девочек 63 (43,1%); соотношение полов (М/Ж) 1,3/1. Дистальная локализация опухоли имела место у 46 (31,5%), проксимальная — у 93 (63,7%), центральная — у 7 (4,8%) пациентов (табл. 1). Генерализованные формы опухоли (IIIA–IIIB стадии) отмечены у 27,4% больных, и чаще всего у детей с проксимальной локализацией

Yu.A. Punanov[1], T.V. Andreeva[4], G.I. Gafton[1], Yu.V. Gudz'[2], S.A. Safonova[1], V.V. Nabokov[3], V.I. Novik[1]

[1] N.N.Petrov Oncology Research Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation
[2] Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation
[3] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation
[4] R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Pediatric Oncology Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russian Federation

The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma

The combined treatment results of 122 pediatric (5–17 years) osteosarcoma patients receiving therapy in N.N.Petrov Oncology Research Institute in 1980–2010 were analyzed. Among the patients, 72,6% had localized form and 27,4% had metastatic disease. The median follow-up was 63,2 (13–378) months. Treatment results correlated with process dissemination, chemotherapy regimen and surgical procedure used. The best results were achieved in patients receiving organ-sparing surgery, which can be performed in, approximately, 80% of the patients.

Keywords: pediatric, osteosarcoma, chemotherapy, organ-sparing surgery.

процесса — в 21,9% случаев. Локализованные формы зарегистрированы у 72,6% пациентов. Ретроспективно по данным рентгенографии, остеосцинтиграфии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии пораженной кости оценены показатели, характеризующие местную распространенность процесса: объем опухоли и ее размер по длиннику. Преобладали пациенты с объемом опухоли < 300 см^3 (73,9%) и с размером опухоли по длиннику кости ≤ 10 см (52,7%; табл. 2).

Из 146 обследованных больных 24 пациента исключены из анализа результатов лечения: из них 13 отказались от лечения, 9 — переведены в другие стационары, 2 — получили неполное лечение. Таким образом, анализ результатов лечения и оценка роли различных факторов прогноза проведены у 122 детей и подростков с остеосаркомой.

За анализируемый 30-летний временной интервал методы лечения детей с остеосаркомой существенно изменялись. В связи с этим все 122 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от используемых лечебных воздействий (табл. 3). В I группувключены 8 пациентов (1980–1988 гг.), калечащие операции которым проводились после курса предоперационной лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) от 20 до 66 Гр (в среднем 37,8 Гр). Во II группу вошли 29 детей (1980–1992 гг.), получавших только консервативную терапию. Только полихимиотерапия (ПХТ) проведена 14 (48,3%) пациентам, ПХТ в сочетании с ЛТ первичного очага — 10 (34,5%), только ЛТ — 5 (17,2%). СОД облучения — от 46 до 75 Гр (в среднем 50,3 Гр). Из 24 больных, получавших ПХТ, у 12 (50%) использована схема COMBAP (метотрексат, антрациклины, циклофосфан, блеомицин и винкристин) от 1 до 5 курсов (в среднем 3). У 7 (24,1%) из 29 больных использована двухкомпонентная схема ПХТ (доксорубицин + цисплатин) от 1 до 7 курсов (в среднем 3). Остальные 5 получали 6-компонентную схему ПХТ (винкристин, циклофосфан, доксорубицин, низкие дозы метотрексата, дактиномицин и блеомицин). В III группу

Таблица 1. Распределение больных с остеосаркомой в зависимости от стадии заболевания и локализации опухоли

Локализация опухоли	Абс. число больных (%)	Локализованная форма (IA–IIB) Абс. число больных (%)	Генерализованная форма (IIIA–IIIB) Абс. число больных (%)
Дистальная, в том числе: • большая берцовая • малая берцовая • лучевая кость • кости стопы	46 (31,5) 38 (26) 5 (3,4) 2 (1,4) 1 (0,7)	41 (28) 34 (23,3) 5 (3,4) 1 (0,7) 1 (0,7)	5 (3,5) 4 (2,7) – 1 (0,7) –
Проксимальная, в том числе: • бедренная • плечевая кость	93 (63,7) 79 (54,1) 14 (9,6)	61 (41,8) 51 (34,9) 10 (6,8)	32 (21,9) 28 (19,2) 4 (2,8)
Центральная, в том числе: • ребро • подвздошная • теменная кость	7 (4,8) 4 (2,7) 2 (1,4) 1 (0,7)	4 (2,7) 2 (1,4) 1 (0,7) 1 (0,7)	3 (2,1) 2 (1,4) 1 (0,7) –
Итого	146 (100)	106 (72,6)	40 (27,4)

Таблица 2. Объем и протяженность опухоли по длиннику кости у больных III группы

Характеристика опухоли	Число больных (%)
Объем опухоли: ≤ 300 см^3 > 300 см^3 Всего	 68 (73,9) 24 (26,1) 92 (100)
Протяженность опухоли по длиннику кости: ≤ 10 см > 10 см Всего	 29 (52,7) 26 (47,3) 55 (100)

Таблица 3. Характеристика больных остеосаркомой (n = 122) в зависимости от лечебной группы

Группа	Абс. число больных (%)	Средний возраст, лет	Соотношение по полу М/Ж	Локализованная форма Абс. число больных (%)	Генерализованная форма Абс. число больных (%)
I	8 (6,5)	11,8	3/1	6 (75)	2 (25)
II	29 (23,8)	11,4	1,9/1	10 (34,5)	19 (65,5)
III, в том числе: IIIа IIIб IIIв	85 (69,7) 45 (52,9) 23 (27) 17 (20,1)	12,9 13,4 12,0 13,0	1,1/1 1,2/1 1,2/1 1,8/1	68 (80) 36 (80) 17 (73,9) 15 (88,2)	17 (20) 9 (20) 6 (26,1) 2 (11,8)

Таблица 4. Виды органосохраняющих операций у детей подгруппы IIIa

Название органосохраняющей операции	Абс. число больных (%)
Эндопротезирование коленного сустава/плечевого сустава	17 (60,7)/1 (3,6)
Резекция кости с аутопластикой на сосудистой ножке	3 (10,7)
Резекция кости (ребра, малой берцовой кости, теменных костей)	6 (21,4)
Блокированный интрамедуллярный остеосинтез с отсроченной аутопластикой на сосудистой ножке	1 (3,6)
Всего	28 (100)

включены 85 больных (1989–2010гг.) с использованием неоадъювантной ПХТ, оперативного лечения и адъювантной ПХТ. В зависимости от применяемых схем ПХТ больные в этой группе разделены на 3 подгруппы (IIIa, IIIб, IIIв). Подгруппу IIIa составили 45 (52,9%) детей, у которых в неоадъювантном режиме использовано сочетание цисплатина (100 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день курса) и доксорубицина (25 мг/м^2 внутривенно капельно в 1–3-й дни) от 3 до 5 курсов (в среднем 4). У 28 (62,3%) больных этой группы выполнены органосохраняющие операции, у 17 (37,7%) — калечащие (ампутации и экзартикуляции конечностей). У всех 45 пациентов этой подгруппы проводилась адъювантная ПХТ; выбор схемы осуществлялся с учетом данных эффективности предоперационного лечения и лечебного патоморфоза. У 38 детей продолжена терапия цисплатином и доксорубицином (до общего числа курсов равного 6), а у 7 пациентов применялись схемы ПХТ, содержащие высокодозный метотрексат, ифосфамид и этопозид. В подгруппу IIIб объединены 23 (27%) пациента, с использованием схемы COMBAP у 15 (65,2%) и схемы протокола PECOSS (цисплатин, доксорубицин, Холоксан) у 8 (34,8%) детей. У 14 (82,4%) из 17 больных, включенных в подгруппу IIIв, ПХТ проводилась по схеме MEV (низкодозный метотрексат, циклофосфан, винкристин), у 3 (17,6%) использована монохимиотерапия антрациклинами.

Органосохраняющие оперативные пособия выполнены у 28 детей подгруппы IIIa (табл. 4), при этом у 17 (60,7%) выполнено эндопротезирование коленного сустава.

Следует отметить, что органосохраняющие оперативные вмешательства начали выполняться с 1999 г. в содружестве с хирургами НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена и Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии. При эндопротезировании использовались «нерастущие» протезы отечественной фирмы «Феникс», качество которых было в то время невысоким. С 2004 г. органосохраняющие операции выполняются бригадой, включающей не только онколога, но и ортопеда-травматолога, сосудистого микрохирурга, и применяются индивидуальные, в том числе «растущие», протезы фирмы Waldemar Link (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения оценены у 122 пациентов с остеосаркомой, подвергшихся специфическому лечению в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Длительность наблюдения за больными составила от 13 до 378 мес, медиана 62,3 мес. Общая и безрецидивная выживаемость (ОВ, БРВ) во всем массиве из 122 пациентов с остеосаркомой была невысокой — 41,1 и 38,3%, соответственно (рис. 1). Мы выяснили, что результаты лечения во многом зависели от используемых методов лечения. Так, после консервативного (химиолучевого) лечения (II группа) не выжил ни один пациент, а медиана длительности жизни от начала лечения у них составила всего 11,2 мес. К сожалению, погибли и все пациенты, у которых калечащая операция проводилась после курса лучевой терапии (I группа). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных III группы, в лечении которых использовано сочетание предоперационной химиотерапии, оперативного пособия и адъювантной лекарственной терапии, составили 51,1 и 48,5%. Различия результатов лечения между группами были статистически достоверны (p = 0,0001).

Таким образом, основной анализ результатов лечения был проведен в III группе больных. Мы подтвердили данные зарубежных и отечественных исследователей о том, что наибольшее влияние на конечные результаты лечения у детей с остеосаркомой оказывала распространенность опухолевого процесса. На рис. 2 представлена БРВ пациентов с локализованными формами (IA–IIB стадия), которая составила 58,3%, а у больных с генерализованными формами опухоли — лишь 11,9% (p = 0,0001).

В ходе исследования обнаружено, что на отдаленные результаты лечения оказывал влияние вид полихимиотерапии, применявшейся у пациентов IIIa, IIIб, IIIв подгрупп. Так, в наибольшей по численности пациентов IIIa-подгруппе, у которых использована двухкомпонентная схема (цисплатин + доксорубицин), ОВ и БРВ составили 73,4 и 71,1%, соответственно (рис. 3). Об эффективнос-

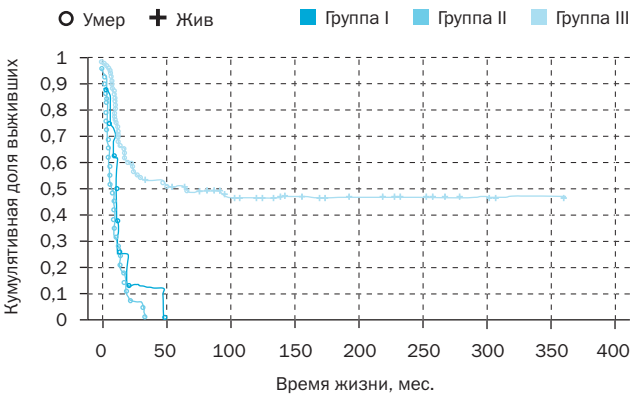

Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с остеосаркомой (n = 122)

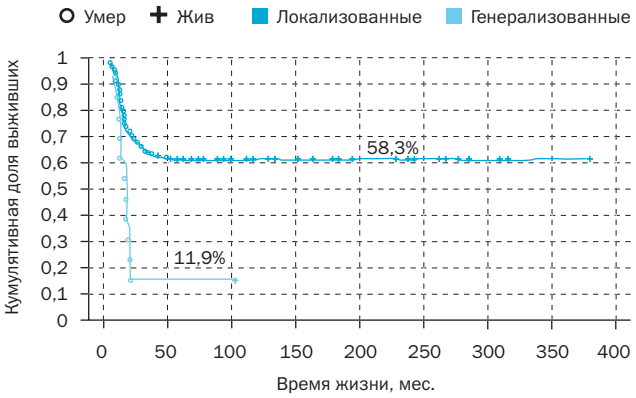

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с локализованными формами остеосаркомы (IA–IIB стадия)

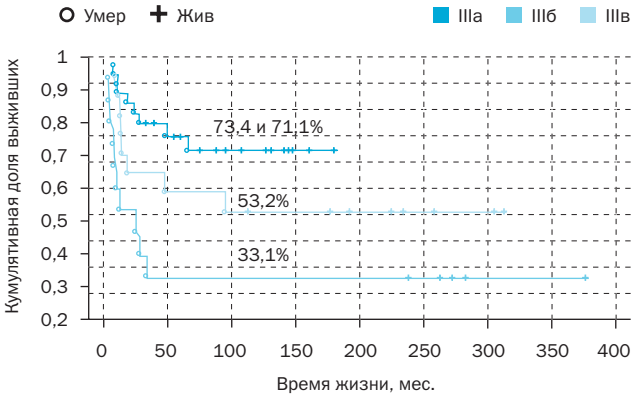

Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость детей подгруппы IIIa с двухкомпонентной схемой лечения

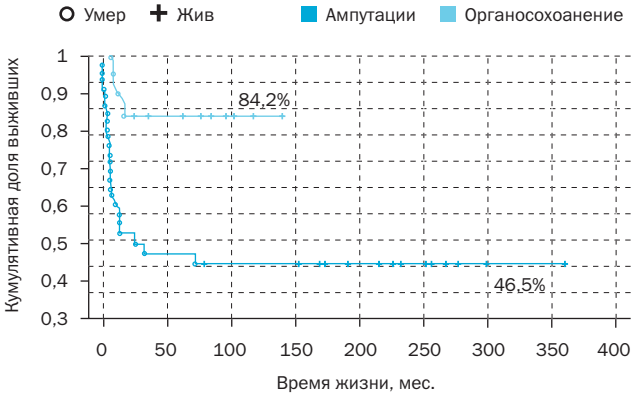

Рис. 4. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в подгруппах в зависимости от вида оперативного пособия

ти этой схемы свидетельствовали и непосредственные результаты ее проведения. Практически у всех больных уже после первого курса отмечалось купирование болевого синдрома, значительное уменьшение размеров мягкотканной части опухоли. Непосредственный эффект достигал максимума после 3–4 курсов неоадъювантной химиотерапии.

Отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости лечения у больных группы IIIб, получавших трехкомпонентную схему химиотерапии (цисплатин + доксорубицин + ифосфамид), составили 62,5 и 59,1%, а у пациентов, получавших терапию по схеме COMBAP, — лишь 49,8%. Наиболее низкие результаты получены у детей подгруппы IIIв, получавших схему MEV и монотерапию доксорубицином: ОВ и БРВ у них составили 37,7 и 33,1%, соответственно.

Полученные результаты лечения у больных с локализованными формами опухолей согласуются с данными других исследователей, у которых показатели пятилетней выживаемости пациентов колеблются на уровне 60–75% [5, 8, 9].

Среди наших пациентов не было больных, у которых бы неоадъювантная химиотерапия проводилась комбинацией доксорубицина, цисплатина и высокодозного метотрексата (подобную терапию в неоадъювантном режиме в детском отделении НИИ онкологии мы начали использовать только с 2011 г.), но данные научных публикаций свидетельствуют, что результаты лечения у этих больных несколько выше, чем при использовании сочетания цисплатин + доксорубицин или цисплатин + доксорубицин + Холоксан [10, 11]. В то же время в литературе продолжается дискуссия о том, что включение ифосфамида в стандартную схему химиотерапии при остеосаркомах не улучшает результатов лечения, но приводит к более выраженной токсичности [9, 12]. И остается не доказанной рандомизированными исследованиями роль высокодозного метотрексата в лечении больных остеосаркомой [13, 14].

Также была оценена возможность и эффективность проведения органосохраняющих операций у детей и подростков с остеосаркомой. Среди наших больных оперативное лечение проведено у 93 (76,2%) пациентов, при этом калечащие операции в объеме ампутаций и экзартикуляций конечностей выполнены у 65 (70%), а органосохраняющие — у 28 (30%).

Мы подтвердили, что достижение полной ремиссии и излечение больных без выполнения радикального оперативного пособия невозможно. Анализируя причины различий отдаленных результатов у больных IIIa и IIIб подгрупп (около 20%), мы выяснили, что они получали не только отличные схемы химиотерапии, но и различные по объему оперативные вмешательства. У всех больных IIIб и IIIв подгруппбыли выполнены калечащие операции, а у детей подгруппы IIIa в 80% случаев проведены органосохраняющие оперативные пособия. Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения в подгруппе IIIa показала (рис. 4), что пятилетняя БРВ у детей с органосохраняющими пособиями была существенно выше — 84,2%, чем у детей с калечащими операциями — 46,5% ($p = 0,003$). Причиной, которая могла объяснить столь существенные различия результатов, могло быть различие в степени местного распространения опухоли у этих категорий больных. Среди пациентов подгруппы IIIa с органосохраняющими операциями число больных с объемом опухоли, превышающим 300 $см^3$, составило лишь 4%, а пациентов с опухолью, превышающей 10 см по длиннику кости, вообще не было,в то время как у пациентов IIIa-подгруппы с калечащими операциями опухоли с объемом более 300 $см^3$ были у 75% детей, а у 100% больных протяженность новообразования превышала 10 см. Кроме того, у 57% детей с органосохраняющими операциями имела место дистальная локализация процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что результаты комбинированного лечения детей с остеосаркомой коррелировали с используемыми схемами химиотерапии. Наиболее высокие результаты имели больные, получавшие терапию комбинацией цисплатина с доксорубицином и цисплатина, доксорубицина и ифосфамида. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у них составила 71,1 и 53,2%, соответственно (p = 0,004). При использовании современных схем неоадъювантной терапии выполнение органосохраняющих операций возможно у большинства детей с остеосаркомой. В данном исследовании органосохраняющие операции проведены у 80% больных IIIa-подгруппы с локализованными формами. При строгом соблюдении показаний к органосохраняющим операциям результаты лечения больных могут быть выше (84,2%), чем у пациентов с калечащими оперативными пособиями (46,5%), при условии проведения одинаковых схем лекарственной терапии (p = 0,003).

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Н.М., Савлаев К.Ф., Шварова А.В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2006; 4: 30–35.
2. Мачак Г.Н., Соколовский В.А., Соловьёв Ю.Н. и др. Роль предоперационной химиотерапии в органосохраняющем лечении остеосарком конечностей. Вместе противрака. 2007; 3–4: 9–16.
3. Dotan A., Dadia S., Bickels J. et al. Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results. *J Child Orthop*. 2010; 4 (5): 391–400.
4. Ferrari S., Bertoni F., Mercuri M., Picci P. et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Annals of Oncology*. 2001; 12: 1145–1150.
5. Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J. et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (2): 112–128.
6. Ayerza M.A., German L.,Farfalli G.L.et al. Does increased rate of limb-sparing surgery affect survival in osteosarcoma.*Clin Or thop Relat Res*. 2010; 468 (11): 2854–2859.
7. Grimer R.J., Taminiau M.A., Cannon S.R. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84 (3): 395–400.
8. Chin T.J., Wang J.W., Chen Y.J. Intraarterialcisplatin and intravenous adriamycin in non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a single institution experience in Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2009; 32 (1): 72–80.
9. Hong S., Shin S.J., Jung M. et al. Comparision of long-term outcome between doublet and triplet neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic osteosarcoma of extremity. *Oncology*. 2011; 80 (1–2): 107–117.
10. Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Ortop Scand*. 2003; 74 (4): 449–454.
11. Winkler K., Bieling P., Bielack S. et al. Local control and survival from the cooperative osteosarcoma study group studies of the German Society of Pediatric Oncology and the Vienna Bone Tumor Registry. *Clin Orthop*. 1991; 270: 79–86.
12. Zalupski M.M., Rankin G., Ryan J.R. et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma a phase II trial: Southwest Oncology Group study: 9139. *Cancer*. 2004; 100 (4): 818–825.
13. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 776–790.
14. Tunn P.U., Reichardt P. Chemotherapy for osteosarcoma without high-dose methotrexate: a 12-year follow-up on 53 patients. *Oncologie*. 2007; 30 (5): 228–232.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пунанов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** punanovyu55@yandex.ru
Андреева Татьяна Викторовна, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей с онкологическими заболеваниями НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** (921) 386-70-42, **e-mail:** tashiva@yandex.ru
Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** doc-tor@mail.ru
Гудзь Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, хирург-ортопед Центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, МЧС России
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 4/2, **e-mail:** gudz59@mail.ru
Сафонова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** safonovasa@yandex.ru
Набоков Виктор Владиславович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** vn59@mail.ru
Новик Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией цитологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **e-mail:** viknov@list.ru

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

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

Принципы фармакологического питания в детской онкологии

В последние десятилетия произошел прогресс в нутритивной поддержке тяжелых больных, в том числе онкологических. Значительно улучшился состав питательных смесей для энтерального, особенно перорального, питания. Это позволяет проводить более эффективную подготовку больных к плановым хирургическим вмешательствам, что существенно влияет на исход операции, длительность госпитализации и повышает экономическую эффективность. Новые смеси для энтерального питания включают фармаконутриенты, улучшая иммунный статус пациента, снижая оксидативную активность свободных радикалов, уменьшая острую воспалительную реакцию. В смеси включены аминокислота аргинин, ω-3 жирные кислоты, нуклеотиды и селен как мощный антиоксидант, что позволяет улучшать результаты лечения в детской онкологии.

Ключевые слова: фармакологическое питание, иммунное питание, острая воспалительная реакция, антиоксиданты, аргинин, нуклеотиды, селен.

Известно, что в период повышенных нагрузок и тяжелых заболеваний организм человека нуждается в дополнительной нутритивной поддержке. По данным Института питания, на госпитальном этапе лечения у больных выявляются выраженные нарушения статуса питания, в 20% случаев трактуемые как недоедание и истощение. В онкологии, особенно детской, проблема нарушения питания стоит наиболее остро, что определяется влиянием на организм опухолевого процесса и агрессивным воздействием современных методов лечения.

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования утверждают, что устранение питательной недостаточности существенно улучшает исходы лечения различной категории больных и пострадавших, снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и летальность, значительно сокращает сроки пребывания в стационаре и период реабилитации, повышает качество жизни больных с хроническими заболеваниями, уменьшает в 2 раза стоимость лечебно-диагностического процесса и на 15–30% — расход дорогостоящих препаратов. Нарушения питания этих больных сопровождаются серьезными изменениями иммунного статуса. Риск развития питательной недостаточности значительно возрастает (50–80%) у больных, страдающих злокачественными опухолями.

Нутритивной поддержкой (nutrition support) в англо- и русскоязычной литературе обозначают искусственное питание, проводимое с лечебными целями в период повышенных потребностей организма в энергетическом и пластическом обеспечении. Узловые вопросы нутритивной поддержки в форме стандартов, протоколов, алгоритмов и методических рекомендаций решаются в рамках ассоциаций специалистов по парентеральному и энтеральному питанию — европейской (ESPEN), французской (FSSPEN), британской (BSPEN), австрийской (AKE), американской (ASPEN) и др. В России нутрициологи объединены в Ассоциацию парентерального и энтерального питания.

Цели и задачи нутритивной поддержки:

- обеспечение организма макронутриентами (белки, жиры, углеводы), микронутриентами (витамины, микроэлементы) и нутрицевтиками (антиоксиданты, глутамин, аргинин, ω-3 жирные кислоты и др.);
- восстановление азотистого баланса в организме;
- сокращение частоты раневой инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений;
- сокращение числа случаев и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность;
- уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, времени госпитализации и длительности искусственной вентиляции легких;

A.I. Saltanov, Z.S. Ordukhanyan

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

The Pharmacological Principles of Nutrition in Pediatric Oncology

In the recent decade's progress in the nutritional support of patients with severe diseases, including cancer, is obvious. The composition of formulas for enteral and especially for oral nutrition is improved significantly. This allows to prepare patients for the elective surgical interventions more effective, as a result this approach significantly affects an outcomes of the operations, duration of a hospitalization and improves economic efficiency. New formulas for enteral nutrition include farmaconutrients improving an immune status of a patient, reducing oxidative activity of free radicals and an acute inflammatory response. The formulas are included such powerful antioxidant as amino acid arginine, omega-3 fatty acids, nucleotides and selenium. This approach can improve the results of treatment in pediatric Oncology.

Key words: children oncology, pharmaconutrition, immune nutrition, acute inflammatory reaction, antioxidants, arginine, nucleotides, selenium.

- снижение летальности;
- повышение уровня качества жизни пациента;
- снижение расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови.

Представленные пункты нашли отражение в отчетах ESPEN (2000–2009) и являются результатами доказательств уровней A и B (Evidence Based Medicine).

Одной из актуальнейших проблем современной нутрициологии является восполнение так называемых незаменимых нутриентов, которые должны поступать в организм человека с пищей. Их перечень включает воду, 25 микро- и макроэлементов, ω-3 и ω-6 жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), глюкозу, 8 незаменимых аминокислот, 4 жиро- и 9 водорастворимых витаминов. Незаменимыми нутриентами при критических состояниях, наряду с перечисленными, являются аргинин и глутамин: устраняя их дефицит можно регулировать транспорт азота и снижать его потери. Функциональными незаменимыми нутриентами являются карнитин, ω-3 жирные кислоты, среднецепочечные и структурированные триглицериды, пищевые волокна, про- и пребиотики.

Установлены ведущее значение глутамина и аргинина в процессах транспорта азота и азотсберегающем эффекте при критических состояниях, их роль как предшественников синтеза антиоксиданта глутатиона (глутамин) и оксида азота (аргинин), иммуномодулирующий эффект. В клинических исследованиях обнаружено влияние ω-3 жирных кислот на снижение реакции системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS), играющего ключевую роль в патогенезе многих тяжелых заболеваний, включая онкологические.

Вклад в острую форму недостаточности питания синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) был детально исследован в последние десятилетия. Медиаторы ССВО представлены следующими группами биологически активных веществ:

- цитокины (табл. 1): хемокины, колонийстимулирующий фактор, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α;
- плазматические энзимные факторы: комплемент, факторы свертывания, фибринолитические факторы, калликреин/кинины;
- метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды): лейкотриены, простагландины, тромбоксаны;
- фактор, активирующий тромбоциты;
- токсические продукты кислородного обмена перекиси, гидроксид-радикалы, супероксид-анионы;
- прочие: эндотелин, оксид азота, протеазы.

Ряд указанных медиаторов ССВО достаточно хорошо изучен, и предприняты меры для коррекции изменений гомеостаза.

В хирургии, в частности в онкологической, недостаточность питания может привести к следующим нежелательным последствиям:

— более частому развитию раневой и нозокомиальной (госпитальной) инфекции;

— замедленному заживлению операционной раны;

— увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких;

— увеличению продолжительности лечения в условиях палаты интенсивной терапии;

— повышению медикаментозной нагрузки и затрат на лечение больного.

При недостаточности питания резко снижается клеточный и гуморальный иммунитет. Имеются, в частности, указания на то, что при существенной потере веса (> 10%) клеточный иммунитет ослаблен. Т-клеточная функция изменяется при определенных онкогематологических заболеваниях; В-клеточный иммунитет страдает в большей степени при хроническом лимфолейкозе и миеломной болезни. Дефицит иммуноглобулина А, отмечаемый у многих пациентов с недоеданием, может играть роль в абсорбции эндотоксинов и бактериальной транслокации в систему циркуляции.

Отдельная серьезная проблема применения нутритивной поддержки в онкологии связана с повреждающим действием на здоровые клетки лучевой и полихимиотерапии. Патогенез развития мукозитов и других форм повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта приведены на рис. 1.

На фоне значительного числа публикаций об энтеральном зондовом питании больных, в частности онкологических, все чаще появляются работы, посвященные пероральному питанию искусственными смесями. После выхода Приказа Минздрава РФ от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» пероральный прием искусственных питательных смесей приобрел узаконенный статус одного из методов энтерального питания.

В онкологии показания к пероральному приему питательных смесей достаточно обширны. Онкологические больные часто сталкиваются с проблемами питания и усвоения пищи, которые связаны с непосредственным влиянием опухоли или последствиями лечения.

С середины 90-х гг. до нашего времени проведено много контролируемых исследований по влиянию обо-

Таблица 1. Влияние цитокинов на метаболизм (по F. Bozzetti, 2004)

Цитокины	Метаболизм белка	Метаболизм углеводов	Метаболизм жиров
TNF (фактор некроза опухоли)	Увеличивает мышечный протеолиз, окисление белков, синтез острофазовых белков	–	–
IL (интерлейкин) 1	Увеличивает синтез острофазовых белков	Увеличивает глюконеогенез и потребление глюкозы	Увеличивает липолиз, синтез жирных кислот Снижает активность липопротеинлипазы
IL (интерлейкин) 6	Увеличивает синтез острофазовых белков	–	Увеличивает липолиз, синтез жирных кислот
IFN (интерферон) γ	–	–	Снижает липогенез, активность липопротеинлипазы. Увеличивает липолиз

Рис. 1. Патогенез развития изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта под действием химиопрепаратов и лучевой терапии

гащенного энтерального питания на ряд показателей онкологических больных, при этом обнаружено достоверное снижение длительности пребывания в стационаре, улучшение иммунного статуса, показателей альбумина, гемоглобина, железа, иммуноглобулинов и фагоцитов. Доказано, что применение энтерального клинического питания в онкологии способствует полноценному выполнению химио- и радиотерапии, повышению выживаемости пациентов после оперативных вмешательств, снижению частоты инфекционных осложнений.

Полноценные по составу смеси, выпускаемые фармацевтическими компаниями, должны содержать все необходимые компоненты, включая жирные кислоты с рациональным соотношением ω-6 и ω-3; белок, содержащий все незаменимые аминокислоты; безлактозный углеводный состав, представленный мальтодекстринами, а также витамины, микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью.

Это положение легло в основу фармакологического и иммунного питания, получившего развитие в последнее десятилетие [1–8].

В табл. 2 отражено влияние энтерального питания на функциональный статус онкологических больных.

Рекомендации ESPEN (2006) касаются препаратов для энтерального питания с фармакологическим и иммунным эффектом, при этом учитывается необходимость включения в состав питательных смесей таких аминокислот, как аргинин, ω-3 и нуклеотиды.

Определенное влияние на развитие фармакологического и иммунного питания оказала Концепция ускоренного восстановления после операции (Enhanced recovery after surgery, ERAS), предусматривающая проведение комплекса мероприятий в послеоперационный период с целью быстрейшей реабилитации больного и снижения сроков госпитализации после плановых хирургических вмешательств. Прослежена эффективность питательных смесей, содержащих ингредиенты, реализующие антиоксидантный и другие фармакологические эффекты.

Одной из высокоэффективных смесей для энтерального питания является Импакт компании Нестле (Impact, Швейцария). Лечебная смесь представляет собой иммунопитание с доказанной эффективностью (А) по таким критериям, как снижение послеоперационных осложнений и сокращение сроков госпитализации пациентов. На российском рынке питательная смесь представлена в двух формах — Enteral и Oral.

Для детской онкологии особый интерес представляет форма смеси для перорального использования: специализированный жидкий продукт Impact Oral для детей

Таблица 2. Влияние энтерального питания на функциональный статус онкологических больных (по D. Zocher и соавт., ESPEN; 2007)

Параметры	Обычное введение	Раннее энтеральное питание	Статистическая достоверность (p)
Длительность госпитализации	22,7	17,6	0,022
Раневые инфекции, %	28,5	3,7	0,0001
Инфекции органов грудной полости, %	21,4	9,3	0,02
Несостоятельность анастомозов, %	16,6	1,8	0,009
Общее число осложнений на каждого пациента	1,64	0,54	0,001

Мы верим в силу **нутритивной терапии.**
Мы называем это

N FACTOR®

Oral[1] IMPACT®

IMPACT® Enteral[2]

Иммунопитание с доказанной клинической эффективностью (уровень рекомендаций А)[3]

Информация только для медицинских работников.
Владелец товарных знаков: ®Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).
Научная информация по вопросам питания: www.nestlenutrition-institute.org
Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com 8 800 200 7 200 Звонки по России
www.nestlehealthscience.ru Товар сертифицирован.

1. Оральный
2. Энтеральный
3. Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP NIS) for 2006.

NestléHealthScience
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ

старше 7 лет и взрослых со вкусом ванили, кофе, тропических фруктов с клинически доказанным эффектом уменьшения постоперационных осложнений и сокращения срока пребывания в больнице. Смесь содержит аргинин, нуклеотиды, полиненасыщенные жирные кислоты ω-3 и пищевые волокна.

Применение: дополнительное энтеральное питание для детей старше 7 лет и взрослых для коррекции пищевого, клинического, метаболического и иммунологического статуса в пред- и постоперационном периоде.

Режим дозирования: по 3 пакетика в день в течение 5–7 дней непосредственно до и после проведения операции. Для другого применения: минимум 3 пакетика в день в качестве дополнительного питания и минимум 5 пакетиков в день для полноценного питания.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компоненту (компонентам), входящим в состав продукта.

В состав лечебной смеси входят следующие ингредиенты: вода, сахароза, мальтодекстрин, молочный белок, среднецепочечные триглицериды, L-аргинин, ω-3 жирные кислоты, в т.ч. эйкозапентаеновая (EPA) и докозагексаеновая (DHA), кукурузное масло, эмульгатор (соевый лецитин), регулятор кислотности (лимонная кислота), загуститель (частично гидролизованная гуаровая камедь), вкусовые добавки (ванилин), витамины и микроэлементы. Осмолярность 680 мОсм/л.

Следует отметить, что L-аргинин, введенный в состав питательной смеси, отнесен в последние годы к иммунонутриентам. Аргинин — один из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитиновом цикле), является субстратом в синтезе оксида азота (NO) — локального тканевого гормона со множественными эффектами, включая регуляцию сосудистого тонуса. Аргинин присутствует в рецептуре гепатопротекторов, кардиологических препаратов, иммуномодуляторов, лекарственных препаратов для ожоговых больных, больных ВИЧ/СПИД, а также в рецептурах средств для парентерального питания в послеоперационный период.

J.W. Drover и соавт. [4] сообщили о результатах метаанализа рандомизированных клинических исследований более чем у 3400 хирургических пациентов, получающих энтеральное питание, обогащенное аргинином, в сравнении со стандартными смесями для энтерального питания. Оценивались основные исходы оперативных вмешательств по таким критериям, как инфекционные осложнения и продолжительность госпитализации. Дополнительно проведен анализ результатов в подгруппах больных, получивших Impact Oral и другие смеси, содержащие аргинин. Установлено снижение относительного риска инфекционных осложнений и продолжительности госпитализации при использовании смесей, содержащих аргинин, особенно смеси компании Нестле.

Все больше оригинальных статей, метаанализов посвящено современным питательным смесям, содержащим помимо аргинина дополнительные нутриенты — селен, нуклеотиды, ω-3 жирные кислоты.

Прогресс фармакологического и иммунного питания, выражающийся в изготовлении, распространении и широком применении питательных смесей, наделенных не только адекватной калорийностью и основными нутриентами, но и сбалансированным спектром биологически активных субстратов, имеет для детской онкологии неоспоримое клиническое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beale R.J., Bryg D.J., Bihari D.J. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2799–2805.
2. Braga M., Gianotti L., Vignali A. et al. Preoperative oral arginine and omega-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002; 132: 805–814.
3. Daly J.M., Liberman M.D., Goldfine J. et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operationi immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*. 1992; 112: 327–338.
4. Drover J.W., Dhaliwal R., Weitzel L. et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *Journal of American College of Surgery*. 2011; 212 (3): 385–399.
5. Gianotti L., Braga M., Biffi R., Bozzetti F., Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplemetation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2009 Nov; 250 (5): 684–90.
6. Heyland D.K., Novak F., Drower J.W. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001; 286: 944–953.
7. Montejo J.C., Zarazaga A., Lopez-Martinez J. et al. Immunonutrition in the intencive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr*. 2003; 22: 221–233.
8. Teraske R., Velthuis H., Oudemans van Straaten H.M. et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 358: 696–701.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Салтанов Александр Иосифович, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе д.23, **тел.:** +7 (499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru
Ордуханян Зинаида Степановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115487, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (926) 265-81-33

ДЕТИ — ДЕТЯМ!

В канун международного дня защиты детей Благотворительный фонд «ОМК-Участие» и НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина отмечают наступление лета ежегодной благотворительной акцией «Дети — детям!». Этот праздник фонд проводит уже третий год, приглашая к участию волонтеров-сотрудников Объединенной металлургической компании, студентов МИСиС и детские творческие коллективы, с которыми дружит.

В субботу, 24 мая, во внутреннем дворике онкоцентра прошло двухчасовое представление для наших маленьких пациентов и их родителей под названием «Пусть всегда будет солнце!» Программа праздника была разнообразной и интересной. Ребят ждали сюрпризы, подарки, мыльные пузыри, фокусы с животными.

В представлении приняли участие школа-студия балета «Тодес», танцевальный коллектив «Ультрамарин», ДК ЗИЛ Ансамбль эстрадного танца «Карнавал», ДК Меридиан — Ансамбль «Кристалл»; с цирковыми номерами выступили ДК Меридиан — Детский цирковой коллектив «Каскад» и хореографическая студия «Стрекоза». Лауреаты всероссийских и международных конкурсов иллюзионистов Михаил Тюменцев и Надежда Кондакова показали нашим маленьким пациентам фокусы с участием животных, которые помогли детям не только поверить в настоящие чудеса, но и самим побывать в роли волшебников. Юные участницы проекта «Голос. Дети» Софья Фисенко, Диана Хитанова и Рагда Ханиева спели для детей четыре великолепные песни. В перерывах между концертными номерами с детишками играли веселые ведущие праздника.

В рамках концерта состоялась церемония награждения призами и дипломами победителей IV Международного фестиваля — конкурса современной детской и юношеской песни и танца «Два кота» (апрель, 2014). Дипломами со специальными призами в номинации «За веру в мечту» IV Международного фестиваля были награждены детская театральная студия «Радуга для друзей», детская студия «Умка», актриса театра и кино Татьяна Абрамова, певица и композитор Екатерина Семёнова; дирижер-народник, композитор, аранжировщик, певец, заслуженный артист РСФСР Валерий Ярушин.

Завершится праздник выступлением ансамбля «Умка» и хором пациентов из онкоцентра, которые вместе с актрисой и певицей Татьяной Абрамовой спели песню о вере в чудо «Лучики добра», и запуском в небо ярких оранжевых воздушных шаров.

Несмотря на жаркую погоду, праздник прошел на одном дыхании. Зрительный зал был полон, а малыши, которые не смогли покинуть палаты, смотрели концерт из окон помещения. Во время концертной программы детишкам и их родителям, а также маленьким артистам и волонтерам раздавали памятные подарки и вкусную выпечку — пироги, предоставленные компанией «Питательный элемент». А по окончании праздничного концерта в палатах маленьких пациентов ждали большие вазы с фруктами — еще один сладкий подарок, но уже коллектива школы-студии балета «Тодес».

Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина выражает огромную благодарность организаторам праздника — Благотворительному фонду «ОМК-Участие», НБО «Радуга сердец», «Клубу волонтеров», ООО «Питательный элемент», маленьким юным талантливым артистам, которые подарили в этот день частичку своей души и таланта, поделились своими улыбками с детьми, попавшими в тяжелую жизненную ситуацию!

О.В. Илюшина

ПРАЗДНИК ДНЯ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ В НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ

В воскресенье, 1 июня 2014 г., прошел праздник для детей, находящихся на стационарном лечении в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», и их родителей, посвященный Дню защиты детей.

С детьми занимались клоуны, аниматоры. Они провели различные мастер-классы: рисовали, вырезали, клеили и раскрашивали. Детишек катали в корзинах, привязанных к велосипедам. Ростовые диснеевские куклы Винни Пух и Тигра играли и танцевали с маленькими пациентами.

Праздничный концерт начался с приветственных слов заместителя директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина по научной и лечебной работе, профессора Г.Л. Менткевича и председателя Комитета Общественных Связей Правительства г. Москвы М.Н. Сусловой.

С танцевальными и песенными номерами выступили хореографический ансамбль «Ритмы детства», вокальный ансамбль «Жемчужинки» и детский фольклорный ансамбль «Жаворонки» ТЦ «Москворечье», ансамбль «Попурри», студенты Государственной специализированной академии искусств; певец и музыкант, экс-солист ВИА «Надежда» Сергей Литвяков; композитор, певец, руководитель ВИА «Ариэль», заслуженный артист РФ Валерий Ярушин. Порадовали детишек своими чудесными выступлениями и любимые клоуны — Кузя, Баба Груня и кукла Кирюша. Двухчасовое представление прошло с участием животных — дрессированных попугаев, ежей и голубей. Дети запустили в небо разноцветные воздушные шарики, на которых были написаны их желания — детские мечты.

В завершении праздника для маленьких пациентов были организованы праздничный обед и вручение памятных подарков. Для каждого ребенка — участника праздника — и его семьи, а также для каждого больного ребенка и его родителей, наблюдавших за праздником на экранах телевизоров, — это событие большого психологического значения, свидетельствующее о том, что живет огромное количество людей, неравнодушных к борьбе с таким тяжелым недугом, как онкологическое заболевание. А весь персонал НИИ ДОГ и государственные и общественные организации различной направленности, объединяясь, создают мощный потенциал в этой борьбе. Каждый такой праздник приумножает психологические ресурсы самих больных и их близких, так необходимые для успешного лечения детей с онкологическими заболеваниями, их выздоровления, реабилитации, качественной жизни. Такие праздники помогают мальчишкам и девчонкам, находящимся в трудной жизненной ситуации, провести тягостные дни химиотерапевтического и/или хирургического лечения с улыбкой.

Организовать и провести этот великолепный праздник помогла дружная команда из 25 организаций разного направления деятельности: РОО «Детская онкология: врачи и родители вместе», НБО «Радуга сердец», РООИ «Творческое партнерство», ТЦ «Москворечье», волонтерская группа «Человек человеку», АНО «Больничные Клоуны», БФ «Под звездой надежды», БФ «Дари добро», Проект «Сотворчество», Wolta ООО «СветЭксперт», БФ «Настенька», ГБОУ СПО «Медицинское училище № 4», ЗАО «МР-Групп», спортивно-туристический клуб «Титан», велоклуб «32 спицы», ООО «Орими Трэйд», ЗАО «Мирра-М», ООО «Тринити», ООО «Нифертити и К», ООО «СНАБ Маркет», 1-й Московский образовательный комплекс, цветочная база «Росцветторг», дизайн-студия «Мишка», ООО «Луис Дрейфус Коммодитиз Восток», ТК «Мастергласс».

Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина выражает огромную благодарность всем организаторам праздника, всем артистам, аниматорам, волонтерам, приехавшим поддержать наших маленьких пациентов в День защиты детей! Ваши широко распахнутые сердца к больным детям, остро нуждающимся в психологической поддержке, делают чудеса и позволяют серьезно улучшать их качество жизни в процессе тяжелейшего лечения!

Хочется встречаться с вами вновь и вновь!

О.В. Илюшина

Акномид Д®

Новый Российский ДАКТИНОМИЦИН

Показания:

- Нефробластома (Опухоль Вильмса);
- Рабдомиосаркома;
- Саркома Юинга;
- Несеминомные злокачественные опухоли яичка;
- Трофобластические опухоли.

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

Адиком

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

Реклама. Рег. уд. ЛП 002036-010413