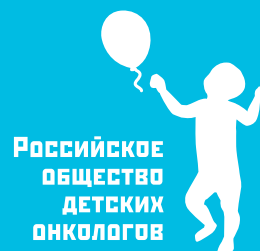


Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ

Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

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

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

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

Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ

Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.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

Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.

Горелышев С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Граф Н. (Германия), проф.

Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.

Исмаил-Заде Р.С. (Минск, Беларусь), д.м.н.

Казанцев А.П. (Москва), д.м.н.

Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.

Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.

Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.

Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.

Мошетова Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.

Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.

Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.

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.Г. (Екатеринбург), к.м.н.

Шилдс С. (Филадельфия, США), MD

Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

77



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

Попечительский совет

Председатель Попечительского совета — Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл

Буйнов Александр Николаевич, народный артист России

Виторган Эммануил Гедеонович, народный артист России

Владыкина Олеся Юрьевна, двукратная паралимпийская чемпионка, заслуженный мастер спорта России

Его Императорское Высочество Государь Наследник Цесаревич и Великий Князь Георгий Михайлович —

Председатель Правления Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний

Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ, президент Олимпийского комитета России

Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России

Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого Московского государственного цирка

Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской Республики

Карпов Анатолий Евгеньевич, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин,

трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ

Миронов Евгений Витальевич, народный артист России

Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России

Протоиерей Александр Евгеньевич Ткаченко — Генеральный директор Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний, основатель СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России

Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР и России

Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР,

Европы и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги

Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель — Объединенная металлургическая компания)

Издатель

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



Адрес редакции

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

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

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

Индекс подписных изданий

Почты России — П4837

Электронная подписка на сайт:

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

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.
Тел. +7 (499) 737-78-04.
Тираж 1300 экземпляров.

Oncopediatria

ISSN 2311-9977



Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

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

Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor

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

Deputy editors

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

Associate editor

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

Executive secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

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

Address of editorial office

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

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

Editorial council

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

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

Graf N., prof. (Germany)

Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Minsk, Belarus Republic)

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

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

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

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

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

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

Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof.,
academician of RAS (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

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

Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia

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

Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness the Heir, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia

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

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

Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League

Kadyrov R., President of Chechen Republic

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

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

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

Mironov E., People's Artist of Russia

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

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

Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgina E., People's Artist of Russia

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

Zapashnii A., People's Artist of Russia

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

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

President of Olympic Committee of Russia

Publisher

"Paediatrician" Publishers, LLC
Lomonosovskii prospect, 2, bldg. 1,
Moscow, Russia, 119991
Tel. /Fax: (499) 132-30-43



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

Registration number PI № FS77-55798.

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

Subscription indices

in Pochta Rossii catalogue:
index — П4837

Electronic subscription on sites

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

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.
Number of printed copies: 1300.

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2018 / том 5 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- М.Ю. Рыков
81 АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2017 Г.: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- М.Ю. Рыков, И.А. Турабов, Ю.А. Пунанов, С.А. Сафонова
91 ГОРОДА ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В 2013–2017 ГГ., И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Т.В. Горбунова, Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, И.В. Глеков, Н.А. Сусулёва, Р.В. Шишков, В.Г. Поляков
100 ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ НАЗОФАРИНГЕАЛЬНЫМ РАКОМ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, Н.Н. Субботина, А.В. Попа, А.С. Левашов, С.С. Бабелян, В.К. Бояршинов, С.Р. Загидуллина
112 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОФОСФАМИДА В РЕЖИМАХ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 3 ЛЕТ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

79

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Д.А. Булетов, О.А. Меркулов, А.А. Юшина, Т.В. Горбунова, Р.В. Шишков, И.А. Трофимов, Д.Д. Севрюков, В.Г. Поляков
120 СИНОАЗАЛЬНАЯ ГЕМАНГИОПЕРИЦИТОМА У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- Л.В. Ольхова, В.Е. Попов
127 СЛУЧАЙ СПОНТАННОГО ОТРЫВА КАТЕТЕРА ИМПЛАНТИРОВАННОГО ВЕНОЗНОГО ПОРТА И ЕГО МИГРАЦИИ В ПРАВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 133 МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»**

ЮБИЛЕИ

- 135 ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА ВАЛЕНТЕЙ**
- 136 ИГОРЬ ВИКТОРОВИЧ ГЛЕКОВ**
- 137 ИГОРЬ СТАНИСЛАВОВИЧ ДОЛГОПОЛОВ**
- 138 НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА СУСУЛЁВА**

ONCOPEDIATRIA / 2018 / volume 5 / № 2

CONTENTS

EDITORIAL

Maxim Yu. Rykov

- 81 **ANALYSIS OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN THE CENTRAL FEDERAL DISTRICT IN 2017: ECOLOGICAL STUDY**

Maxim Yu. Rykov, Ivan A. Turabov, Yuriy A. Punanov, Svetlana A. Safonova

- 91 **CITIES OF FEDERAL SIGNIFICANCE: ANALYSIS OF THE MAIN INDICATORS CHARACTERIZING MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN 2013–2017. AN ECOLOGICAL STUDY**

LITERATURE REVIEW

Tatiana V. Gorbunova, Al-Ariki Galal Abdulrahman Ali, Igor V. Glekov, Natalia A. Susuleva,

Ruslan V. Shishkov, Vladimir G. Polyakov

- 100 **CHEMORADIOTHERAPY IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA**

ORIGINAL ARTICLES

Vidmante V. Daylidite, George L. Mentkevich, Igor S. Dolgopолоv, Natalia N. Subbotina, Aleksandr V. Popa,

Andrey S. Levashov, Stepan S. Babelyan, Vasiliy K. Boyarshinov, Svetlana R. Zagidullina

- 112 **HIGH DOSE THIOTEPA WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN OVER 3 YEARS WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA: RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

CLINICAL CASE

Dmitry A. Buletov, Oleg A. Merkulov, Anastasia A. Ushina, Tatyana V. Gorbunova, Ruslan V. Shishkov,

Igor A. Trofimov, Dmitry D. Sevrukov, Vladimir G. Polyakov

- 120 **SINONASAL HEMANGIOPERICYTOMA IN A 12-YEAR-OLD BOY: RARE CLINICAL CASE**

Lyudmila V. Olkhova, Vladimir E. Popov

- 127 **SPONTANEOUS CATHETER SEPARATION FROM THE IMPLANTED VENOUS PORT AND ITS MIGRATION TO THE VENOUS HEART: CLINICAL CASE**

FROM THE RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS

- 133 **INTERNATIONAL RESEARCH TO PRACTICE CONFERENCE «ACTUAL ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER»**

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

- 135 **LYUDMILA VASILYEVNA VALENTEY**

- 136 **IGOR VIKTOROVICH GLEKOV**

- 137 **IGOR STANISLAVOVICH DOLGOPOLOV**

- 138 **NATALYA ALEXANDROVNA SUSULYOVA**

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1910

М.Ю. Рыков^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Анализ медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе в 2017 г.: результаты экологического исследования

Статистические показатели — основа планирования организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, а также оценки ее эффективности. В связи с этим повышение достоверности статистических данных — одна из основных задач, стоящих перед научным сообществом. **Цель исследования** — анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. **Методы.** Проанализированы оперативные отчеты за 2017 г. органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа. **Результаты.** Численность детского населения составила 6 824 049 человек (0–17 лет), число отделений детской онкологии — 9, число детских онкологических коек — 464, число дней занятости койки в году — 319,3. Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 91, из них 64 (70,3%) имеют сертификаты врача детского онколога. В 11 субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в одном из них отсутствуют детские онкологические койки. Число первичных пациентов со злокачественными новообразованиями — 821. Число умерших пациентов — 156, из них 66 из числа выявленных в 2017 г. Число пациентов, выявленных активно, — 52 (6,3%). Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 12 (на 100 тыс. для возрастной группы 0–17 лет), смертность — 2,3 (на 100 тыс. для возрастной группы 0–17 лет), одногодичная летальность — 8%. Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, неизвестно, поскольку отчеты не содержат точных сведений. На лечение за пределы территории Российской Федерации выехали 12 (1,5%) первичных пациентов. **Заключение.** Большинство оперативных отчетов содержит показатели, которые не соответствуют друг другу, то есть предоставленные сведения не являются достоверными. Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Процент пациентов, выявленных активно, остается крайне низким. С целью устранения отмеченных дефектов необходимо внедрение в Российской Федерации единой базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, статистические показатели, заболеваемость, смертность, одногодичная летальность.

(Для цитирования: Рыков М.Ю. Анализ медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе в 2017 г.: результаты экологического исследования. Онкопедиатрия. 2018;5(2):81–90. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1910)

ОБОСНОВАНИЕ

Во всем мире проблема лечения детей с онкологическими заболеваниями является значимой и актуальной. Для обеспечения доступности и повышения качества медицинской помощи данной категории пациентов в последние годы интенсивно внедряются передовые технологии диагностики и лечения с использованием новейших препаратов; проводится работа по подготовке квалифицированных специалистов, организации

специализированных центров и отделений, а также широкому применению современных лечебных технологий, таких как высокодозная химиотерапия, органосохраняющие операции и др. Это позволило значительно улучшить результаты лечения и достичь благоприятного течения и исхода заболеваний.

Детская онкология — одна из самых сложных областей медицины. Лечение пациентов требует привлечения врачей различных специальностей —

детских онкологов, хирургов, лучевых диагностов и терапевтов, патоморфологов и многих других. Особая роль отводится врачам первичного звена — участковым педиатрам, от онкологической настроженности которых зависит ранняя выявляемость злокачественных новообразований и, соответственно, успех всего лечения. Помимо этого, основными особенностями детской онкологии являются:

- 1) врожденный характер некоторых опухолей и их генетическая обусловленность;
- 2) связь ряда опухолей с различными пороками развития и синдромами;
- 3) краткость латентного периода (от возникновения опухоли до ее клинического проявления);
- 4) морфологическая структура новообразований (преобладание гемобластозов и сарком, малое число эпителиальных опухолей);
- 5) множество «масок», за которыми скрывается опухолевый процесс, атипичность течения злокачественных новообразований;

- 6) трудности управления гомеостазом; опасности, связанные с кровопотерей у ослабленного опухолевым процессом пациента;
- 7) высокая чувствительность к лекарственной противоопухолевой терапии.

Число детей с онкологическими заболеваниями, выявляемых ежегодно, продолжает увеличиваться, что объясняется совершенствованием методов диагностики и их широким внедрением в клиническую практику медицинских организаций субъектов Российской Федерации [1, 2].

Планирование организации медицинской помощи данной категории пациентов, в том числе с учетом современных вызовов времени, основано на регулярном анализе статистических показателей.

Цель исследования — анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, в Центральном федеральном округе.

Maxim Yu. Rykov^{1, 2}

¹ Blockhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Analysis of Medical Care for Children with Cancer in the Central Federal District in 2017: Ecological Study

Background. Planning the management for medical care delivery for children with cancer, as well as analysis of the effectiveness of medical care delivery is based on the statistical indicators analysis.

Objective. Our aim was to analyze the main indicators characterizing medical care delivery for children with cancer in the Central Federal District. **Methods.** The operative reports for 2017 provided by the executive health protection authorities of 18 subjects of the Russian Federation that are part of the Central Federal District have been analyzed. **Results.** The study enrolled the following data: number of children was 6 824 049 (0–17 years), pediatric oncological departments — 9, pediatric oncological beds — 464, days of berth employment per year — 319.3. The number of practitioners providing medical care to children with cancer was 91, 64 (70.3%) of them had a certificate of training as a pediatric oncologist. In 11 subjects, the department of pediatric oncology was not available; one of the districts did not provide any pediatric oncological beds. The number of primary patients with malignant neoplasms was 821. The number of deceased patients was 156 including 66 identified in 2017. The incidence of malignant tumors was 12 (per 100 000 for the 0–17 age group), the mortality rate was 2.3 (per 100 thousand for the age group 0–17 years), one-year mortality rate — 8%. We failed to reveal the average time from diagnosis establishing till its validation before the treatment onset since the reports did not provide precise information on the point. 12 (1.5%) primary patients left for treatment abroad. **Conclusion.** Most reports included indicators which lack congruity with one another. The incidence rates were significantly lower than those in countries with high statistical reliability. The percentage of patients identified actively remained extremely low. To improve the revealed defects a single database of children with oncological diseases should be implemented in the Russian Federation.

Key words: pediatric oncology, malignant tumors, statistical indicators, morbidity, mortality, one-year mortality.

(For citation: Maxim Yu. Rykov. Analysis of Medical Care for Children with Cancer in the Central Federal District in 2017: Ecological Study. *Onkopediatria*. 2018;5(2):81–90. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1910)

МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Проведено экологическое исследование, в котором единицами анализа были агрегированные данные, а не отдельные индивиды [3].

Условия проведения

Органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа: Белгородской, Брянской, Владимирской, Воронежской, Ивановской, Калужской, Костромской, Курской, Липецкой, Московской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Тамбовской, Тверской, Тульской, Ярославской областей и Москвы.

Продолжительность исследования

01.01.2017 г. – 31.12.2017 г.

Описание исследования

Оперативные отчеты составлялись главными внештатными детскими специалистами субъектов, входящих в Центральный федеральный округ, на основании разработанной автором анкеты и содержали следующую информацию: численность детского населения в возрасте 0–17 лет; число первичных пациентов; заболеваемость (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет); общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете; число пациентов, выявленных активно; число умерших пациентов, из них из числа выявленных в 2017 г.; годовая летальность (%); смертность (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет); наличие в субъекте отделения детской онкологии; число детских онкологических коек; число дней занятости койки в году; число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, из них число врачей, имеющих сертификаты детских онкологов; среднее время, затраченное на установление диагноза (дней); среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения (дней); среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от злокачественных новообразований пациентов (дней); число пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии; число пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения; число пациентов, выехавших на лечение за пределы территории Российской Федерации.

На основании полученных данных автором рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет); число детских онкологических коек и врачей детских онкологов на 10 тыс. детского населения 0–17 лет; процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболе-

ваемости, смертности, годовичной летальности также рассчитаны автором для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты исследования**

Агрегированные данные: заболеваемость; процент пациентов, выявленных активно; смертность; годовичная летальность; число врачей детских онкологов и детских онкологических коек.

Основные результаты исследования

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах, входящих в состав Центрального федерального округа, представлены в табл. 1 и 2.

Численность детского населения составила 6 824 049 человек (0–17 лет). Максимальная численность детского населения отмечена в Москве (2 025 073 чел.), минимальная — в Орловской области (135 958 чел.) (см. табл. 1).

Число отделений детской онкологии составило 9. В 11 (50%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается на койках, выделенных в составе других отделений многопрофильных детских клинических больниц. В 6 (33,3%) субъектах функционирует по одному отделению детской онкологии, в Москве — 3 отделения (см. табл. 1).

Число детских онкологических коек составило 464. Наименьшее число отмечено в Смоленской и Ярославской областях (0,3 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет), наибольшее — в Рязанской и Липецкой областях (1,2 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет) (рис. 1). Среднее число дней занятости койки в году составило 319,3. Наибольшее число дней занятости койки в году отмечено в Брянской области (454,42), наименьшее — в Тверской (280).

Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 91, из них 64 (70,3%; 0,09 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет) имеют сертификата врача детского онколога. Во Владимирской, Воронежской и Тульской областях врачи детские онкологи отсутствуют (медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывают врачи-гематологи). Наибольшее число врачей детских онкологов — в Белгородской области (0,21 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет), наименьшее — в Тверской (0,04 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет). Лишь в 7 (38,8%) субъектах все врачи, оказывающие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, имеют сертификаты детских онкологов (см. рис. 1).

В 11 (61,1%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в одном из них отсутствуют детские онкологические койки.

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Субъекты Российской Федерации	Показатели									
	Численность детского населения	Заболеваемость* / распространенность* ЗНО	Отделения детской онкологии	Число первичных пациентов / общее число детей, состоящих на учете (из них достигли ремиссии/ продолжают лечение/ выбыли из-под наблюдения)	Число умерших пациентов / из числа выявленных в 2017 г.	Одогодичная летальность, %	Смертность*	Число пациентов, выявленных активно (%)	Число коек** (%)	Число дней занятости койки в году
Белгородская обл.	284 716	16,5/94	1	47/267 (н/д)	4/0	0	1,4	0	18 (0,6)	345
Ивановская обл.	183 075	6,56/97,8	0	12/179 (169/10/22)	5/1	8,3	2,73	2 (16,7)	15 (0,8)	331
Калужская обл.	183 080	8,7/25,7	0	16/47 (6/3/7)	2/0	0	1,1	0	11 (0,6)	321
Костромская обл.	129 578	12,4/76,7	0	16/99 (39/80/н/д)	1/0	0	0,77	1 (6,2)	9 (0,7)	286
Курская обл.	206 000	14,56/97,5	0	30/195 (191/4/0)	10/5	16,7	4,85	12 (40)	15 (0,7)	н/д
Липецкая обл.	214 876	12,1/100,5	1	26/215 (179/36/14)	6/4	15,38	2,8	2 (7,7)	25 (1,2)	310
Московская обл.	1 321 598	9,4/80,1	0	124/1058 (н/д)	14/11	8,9	1	9 (7,3)	50 (0,4)	324,4
Орловская обл.	135 958	22,8/104,4	1	31/141 (15/н/д/н/д)	1/0	0	0,73	0	15 (1,1)	348
Рязанская обл.	195 514	17,94/103,6	0	35/202 (196/57/2)	2/0	0	1,02	0	24 (1,2)	321
Брянская обл.	228 069	11/96,9	1	25/221 (215/29/39)	6/3	12	2,63	3 (12)	12 (0,5)	454,42
Владимирская обл.	251 091	3,58/7,6	0	9/19 (н/д)	3/1	11,1	1,2	0	5 (0,2)	359,6
Воронежская обл.	398 847	15,6/80,9	1	62/322 (н/д/155/13)	9/5	8	2,26	7 (11,3)	40 (1)	322,5
Москва	2 025 073	11,9/102,7	3	241/2074 (н/д)	81/29	12	4	0	195 (0,9)	355
Смоленская обл.	163 085	4,9/92	0	8/150 (н/д)	2/1	12,5	1,2	2 (25)	5 (0,3)	412
Тамбовская обл.	173 455	17,3/94,2	0	30/163 (150/20/0)	5/2	6,6	2,88	8 (26,7)	10 (0,6)	330,7
Тверская обл.	242 600	16,1/109,5	0	39/265 (230/35/0)	2/0	0	0,82	6 (15,4)	12 (0,5)	280
Тульская обл.	251 239	13,9/89,6	1	35/225 (н/д)	6/1	2,4	2,4	0	10 (0,4)	285,6
Ярославская обл.	236 195	14,81/99,6	0	35/235 (н/д)	6/3	8,57	2,54	0	8 (0,3)	362
Итого	6 824 049	12/89,1	9	821/6077	156/66	8	2,3	52 (6,3)	464 (0,7)	319,3

Примечание. * — на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, ** — на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет. ЗНО — злокачественные новообразования, н/д — нет данных.

Таблица 2. Временные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями; число пациентов, госпитализированных в медицинские организации федерального подчинения, и обеспеченность врачами детскими онкологами в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Субъекты Российской Федерации	Показатели							
	Среднее время, затраченное на установление диагноза, дни	Среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения, дни	Среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от ЗНО пациентов, дни	Число пациентов, госпитализированных в отделение детской онкологии (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, направленных на лечение в федеральные медицинские организации (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, уехавших на лечение за пределы Российской Федерации	Число врачей, занимающихся лечением детей с ЗНО / из них имеют сертификат врача детского онколога (%) / на 10 тыс. населения	
Белгородская обл.	7	1	10	47 (100)	37 (78,7)	0	6/6 (100)/0,21	
Ивановская обл.	7	3	7	10 (83,3)	5 (41,7)	0	4/3 (75)/0,16	
Калужская обл.	7	7	10	11 (68,7)	7 (43,7)	1	4/1 (25)/0,05	
Костромская обл.	2–7	1–3	1–2	16 (100)	14 (87,5)	0	2/2 (100)/0,15	
Курская обл.	5	1,5	3,5	13 (43,3)	н/д	0	6/1 (16,7)/0,04	
Липецкая обл.	5	1	5	20 (76,9)	6 (23)	0	4/2 (50)/0,09	
Московская обл.	3	0	3	107 (86,3)	н/д	0	8/8 (100)/0,06	
Орловская обл.	7–20	2	3	23 (74,2)	8 (25,8)	0	3/2 (66,7)/0,14	
Рязанская обл.	6,3	1,7	5,5	32 (91,4)	20 (57,1)	0	4/3 (75)/0,15	
Брянская обл.	8,1	1,7	6	21 (84)	3 (12)	1	6/4 (66,7)/0,17	
Владимирская обл.	3	1	3	н/д	н/д	0	2/0 (0)/0	
Воронежская обл.	7	2	7	62 (100)	28 (45,2)	0	5/0 (0)/0	
Москва	4	1	4	н/д	79 (32,8)	7	27/24 (88,9)/0,11	
Смоленская обл.	14	14	15	8 (100)	8 (100)	0	1/1 (100)/0,06	
Тамбовская обл.	4	2	2	30 (100)	24 (80)	0	2/2 (100)/0,11	
Тверская обл.	7	1	7	39 (100)	39 (100)	0	1/1 (100)/0,04	
Тульская обл.	2–14	3	2–14	25 (71,4)	10 (28,6)	0	2/0 (0)/0	
Ярославская обл.	3–10	1	7	35 (100)	12 (34,3)	3	4/4 (100)/0,16	
Итого	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	12	91/64 (70,3)/0,09	

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

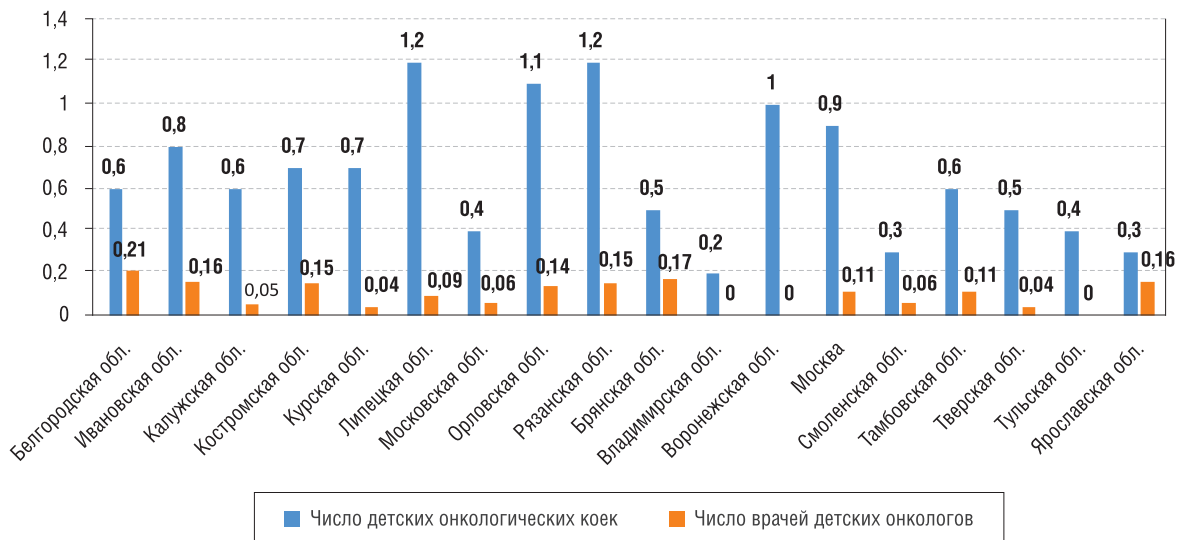


Рис. 1. Число врачей детских онкологов и детских онкологических коек в субъектах Центрального федерального округа (на 10 тыс. населения 0–17 лет)

Число первичных пациентов со злокачественными новообразованиями составило 821, число пациентов, состоящих на диспансерном учете (достигших ремиссии и продолжающих лечение) — 6077. Таким образом, заболеваемость в Центральном федеральном округе в 2017 г. составила 12, распространенность — 89,1 (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет).

Наибольшая заболеваемость отмечена в Орловской области (22,8 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет), наименьшая — во Владимирской (3,58 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет) (рис. 2).

Наибольшая распространенность злокачественных новообразований у детей отмечена в Тверской области (109,5 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшая — во Владимирской (7,6 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) (рис. 3).

Число умерших пациентов составило 156, в том числе 66 — из числа выявленных в 2017 г. Таким

образом, смертность составила 2,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, одногодичная летальность — 8%. Наибольшая смертность отмечена в Курской и Брянской областях (по 4,85 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшая — в Москве (0,73 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) (см. рис. 2).

Наибольшая одногодичная летальность отмечена в Курской области (16,7%), наименьшая — в Тульской (2,4%), в 6 субъектах одногодичная летальность составила 0% (рис. 4).

Число пациентов, выявленных активно, составило 52 (6,3%). Во время плановых профилактических осмотров в Москве и ряде областей (Белгородская, Калужская, Орловская, Рязанская, Владимирская, Тульская, Ярославская) злокачественных новообразований выявлено не было. Максимальный процент пациентов, выявленных активно, отмечен в Курской области (40%) (см. рис. 4).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 12 на 100 тыс. для возраст-

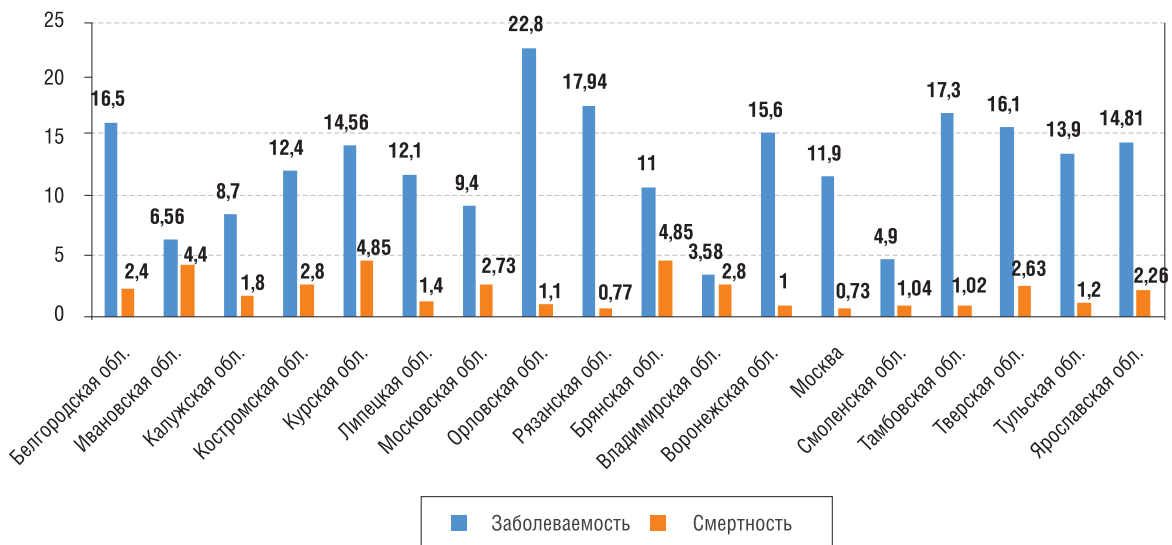


Рис. 2. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет)

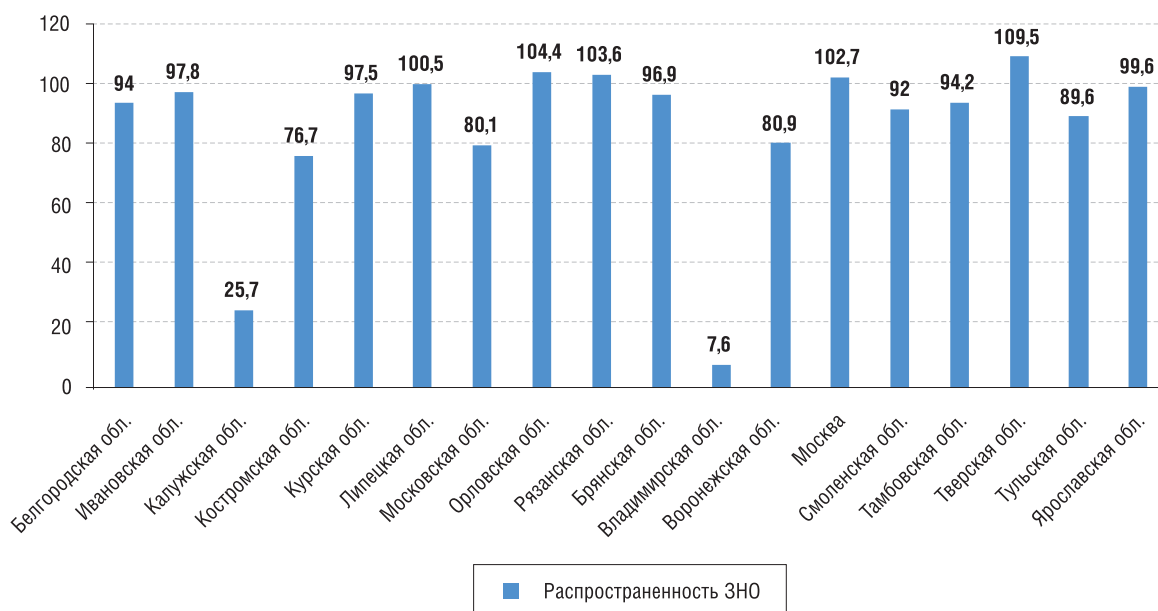


Рис. 3. Распространенность злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет)

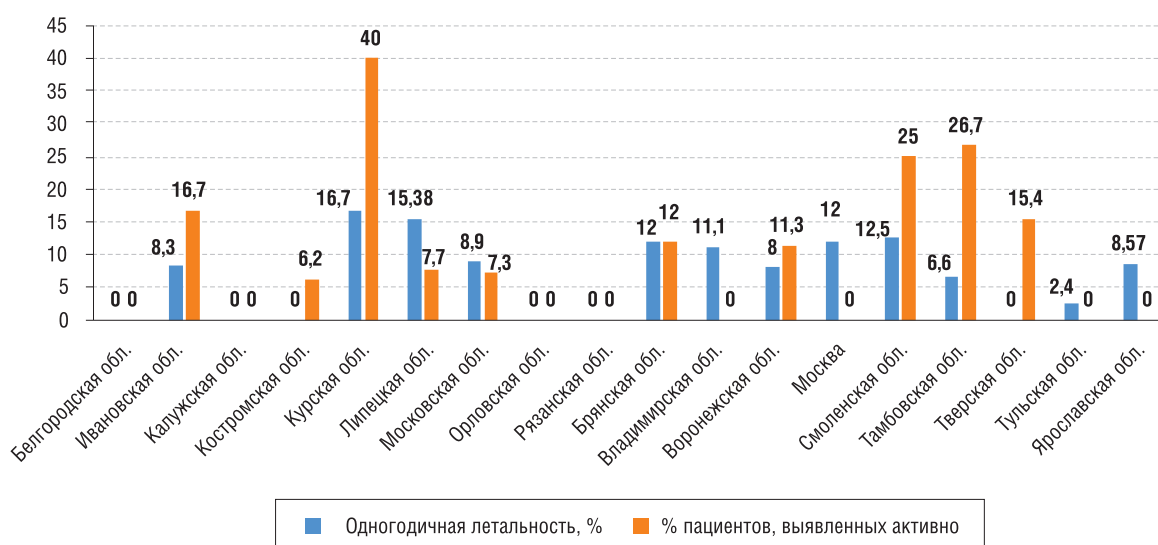


Рис. 4. Одногодичная летальность и пациенты, выявленные активно, в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

ной группы 0–17 лет. Наибольшая заболеваемость отмечена в Орловской области (22,8), наименьшая — во Владимирской (3,6) (см. рис. 2).

Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, неизвестно, поскольку отчеты не содержат точных сведений (указаны лишь сроки «от и до»). По приблизительным подсчетам, указанные временные промежутки составили 7 дней и 3 дня соответственно (см. табл. 2).

Процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, составил 36,5 (без учета Курской, Московской и Владимирской областей, которые не предоставили данных). Наибольший показатель отмечен в Смоленской и Тверской областях (100%), наименьший — в Брянской (12%) (рис. 5).

На лечение за пределы территории Российской Федерации выехало 12 (1,5%) первичных пациентов (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство оперативных отчетов содержали показатели, не соответствующие друг другу. Например, показатели заболеваемости и смертности не соответствовали численности детского населения, числу первичных и числу умерших пациентов. Также число умерших в 2017 г. пациентов из числа выявленных в 2017 г. не соответствовало одногодичной летальности. Представленные в табл. 1 и 2 данные повторно рассчитаны автором с целью устранения указанных дефектов.

Высокий процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, вполне оправдан, поскольку



Рис. 5. Пациенты, направленные из субъектов Центрального федерального округа на лечение в федеральные медицинские организации в 2017 г.

детская онкология — централизованная отрасль медицины. Это объясняется относительно небольшим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно, и протоколами лечения, требующими привлечения врачей различных специальностей (детских онкологов, детских хирургов, лучевых диагностов, врачей-патологоанатомов, лучевых терапевтов, генетиков и т.д.). Учитывая, что лечение детей с онкологическими заболеваниями высокотехнологичное, с применением в том числе органосохраняющих операций, высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга, сложных методов диагностики, тиражирование данных методов во все регионы нецелесообразно, поскольку это не только чрезвычайно затратно, но и лимитируется ограниченным числом первичных пациентов в каждом из субъектов, не позволяющим использовать оборудование с максимальной нагрузкой. Помимо этого, выполнение сложных этапов лечения требует наличия у врача большого опыта.

Таким образом, в отделениях детской онкологии субъектов, входящих в Центральный федеральный округ, целесообразно выполнять лишь некоторые этапы лечения, например стандартные курсы химиотерапии, что оптимально в том числе с точки зрения транспортной доступности федеральных медицинских организаций, расположенных в Москве.

Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Например, в Республике Беларусь заболеваемость детей в 2015 г. составила 18,4 для возрастной группы 0–14 лет. Оправданно полагать, что для возрастной группы 0–17 лет показатель заболеваемости превысит 20. Вместе с тем показатели смертности находятся на сопоставимом уровне [4, 5].

По сравнению с 2013 г. уровень заболеваемости в Центральном федеральном округе практически не изменился, хотя увеличился в целом

по Российской Федерации, что свидетельствует о несущественном развитии уровня выявляемости и учета за прошедшие 5 лет [6]. Это объясняется отсутствием в Российской Федерации электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями (регистра), поскольку только единая система учета позволяет получать достоверные статистические данные.

Более того, необходимо создание единого регистра всех пациентов со злокачественными новообразованиями независимо от возраста, что обеспечит преемственность в лечении и исключит «дублирование» пациентов в системе и выбывание из-под наблюдения после достижения ими совершеннолетия.

Немаловажно и то, что у пациентов, достигших ремиссии, существенно выше риски развития вторых опухолей и отдаленных осложнений противоопухолевого лечения. По этим причинам пациенты данной группы должны подвергаться углубленным и частым профилактическим осмотрам в период ремиссии, что существенно проще с использованием данных регистра.

Регистр, позволяющий устранить отмеченные выше дефекты статистических данных, разработан и внедрен в клиническую практику «пилотных» медицинских организаций [2, 4].

Процент пациентов, выявленных активно, остается крайне низким. Более того, данный показатель существенно снизился по сравнению с 2016 г. (с 9,1 до 6,3%) [2]. Это объясняется не только формальным подходом к проведению плановых профилактических осмотров, но и низкой онкологической настороженностью врачей участковых педиатров [4]. Данный факт, в свою очередь, обусловлен относительной редкостью злокачественных новообразований у детей и отсутствием специфических симптомов [7].

Таким образом, повышение подготовки педиатров в вопросах детской онкологии — один из основных факторов, направленных на повышение

выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, поскольку раннее начало лечения обуславливает быстрое достижение ремиссии.

Важная роль в решении данного вопроса должна принадлежать главным внештатным детским специалистам-онкологам субъектов, которым следует рекомендовать проведение регулярного аудита историй болезней пациентов с онкологическими заболеваниями с клиническим разбором случаев диагностики заболеваний на распространенных стадиях. К данной работе, безусловно, следует привлекать и педиатров, проводивших осмотр пациента при его первичном обращении после манифестации заболевания [8].

Анализ оперативных отчетов выявил отсутствие достоверных сведений, касающихся временных показателей. Из устных бесед с составителями отчетов установлено, что время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента его верификации до начала лечения, не анализировалось — указывались лишь приблизительные цифры. При этом данные показатели являются наиболее важными, и дальнейшие усилия должны быть направлены на их максимальное снижение.

С целью устранения отмеченных дефектов необходимо внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями. Такая база данных, содержащая в том числе системы поддержки принятия врачебных решений, разработана и внедрена в клиническую практику пилотных медицинских организаций [9]. Планируется ее внедрение в медицинских организациях Центрального федерального округа.

Ограничения исследования

Объем выборки, который не рассчитывался предварительно*, согласно представленным отчетам, максимально полный. Однако точно установить данный факт невозможно. Обоснованно пред-

полагать, что часть пациентов не вошла в отчеты, что объясняет низкую заболеваемость в анализируемых регионах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверность статистических данных в Российской Федерации, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, существенно повысилась. Можно отметить тенденцию роста заболеваемости, обусловленную совершенствованием методов диагностики и учета пациентов. Учитывая это, обоснованно ожидать дальнейший рост заболеваемости (выявляемости).

Однако процент пациентов, выявленных активно, находится на низком уровне, что объясняется атипичностью течения злокачественных новообразований у детей и низкой подготовкой педиатров в вопросах детской онкологии, недостаточным опытом, объясняющимся редкостью злокачественных новообразований у детей.

Большой процент пациентов, направляемых на определенные этапы лечения в федеральные медицинские организации, вполне оправдан, поскольку детская онкология — сложная и мультидисциплинарная специальность, что определяет ее централизованность.

Устранение некоторых дефектов учета требует внедрения современного российского программного обеспечения, что позволит научному сообществу получать данные, направленные на разработку новых протоколов лечения и повышение качества медицинской помощи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг. / Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. — М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2017. — 210 с. [*Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detei: osnovnye pokazateli v 2011–2016*. Ed by M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov. Moscow: Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova; 2017. 210 p. (In Russ).]
2. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №3 — С. 159–176. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Oncopediatrics*. 2017;4(3):159–176. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i3.1747.
3. Эпидемиологический словарь / Под ред. Д.М. Ласта. 4е изд. — М.: ОИЗ; 2009. — 316 с. [*Epidemiologicheskii slovar'*. Ed by D.M. Last. 4th ed. Moscow: OIZ; 2009. 316 p. (In Russ).]
4. Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №4 — С. 234–

* Рассчитать объем выборки невозможно, поскольку в исследование вошли все дети с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями и попавшие в статистические отчеты.

245. [Rykov M.Y. Mortality from malignant tumors in children in the Russian Federation. *Oncopediatrics*. 2017;4(4):234–245. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i4.1810.
5. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. // *Евразийский онкологический журнал*. — 2017. — Т.5. — №2 — С. 349–357 [Aksel EM. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. *Eurasian journal of oncology*. 2017;5(2):349–357. (In Russ).]
 6. Рыков М.Ю., Суслёва Н.А., Чумакова О.В., и др. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №6 — С. 686–691. [Rykov MYu, Susulyova NA, Chumakova OV, et al. Cancer incidence of child population of the Russian Federation and its provision of medical care (doctors, bedspace, diagnostic and therapeutic technologies): analysis of statistical data for 2013. *Current pediatrics*. 2015;14(6):686–691. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477.
 7. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т.62. — №5 — С. 69–79. [Rykov MY, Polyakov VG. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know? *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(5):69–79. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79.
 8. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №2 — С. 91–104. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2017;4(2):91–104. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i2.1703.
 9. Рыков М.Ю., Турабов И.А., Желудкова О.Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования // *Онкопедиатрия*. — 2018. — Т.5. — №1 — С. 5–12. [Rykov MY, Turabov IA, Zheludkova OG. Set-up of the electronic database of pediatric cancer patients in pilot medical facilities: a prospective cohort study. *Oncopediatrics*. 2018;5(1):5–12. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v5i1.1861.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1911

М.Ю. Рыков^{1, 2}, И.А. Турабов³, Ю.А. Пунанов⁴, С.А. Сафонова⁵¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Детский санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Города федерального значения: анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг., и результаты экологического исследования

91

Москва и Санкт-Петербург — города федерального значения с высокой численностью детского населения и, соответственно, большим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно. **Цель исследования** — анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в городах федерального значения. **Методы.** Проанализированы оперативные отчеты Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и Комитета по здравоохранению Ленинградской области за 2013–2017 гг. **Результаты.** В 2013–2017 гг. в Российской Федерации выявлено 18 090 первичных пациентов, из них в анализируемых субъектах — 2734 (15,1%): в Москве — 1315 (7,3%), Московской области — 492 (2,7%), Санкт-Петербурге — 697 (3,9%), Ленинградской области — 230 (1,3%). За 5 анализируемых лет число первичных пациентов в Москве увеличилось на 18,1%, в Санкт-Петербурге — на 36%, в Ленинградской области — на 2,5%. В Московской области число первичных пациентов уменьшилось на 2,3%. Заболеваемость в Москве увеличилась на 5,3% (с 11,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2013 г. до 11,9 в 2017), в Санкт-Петербурге — на 18,1% (с 14,9 в 2013 г. до 17,6 в 2017). Заболеваемость в Московской области сократилась на 20% (с 11,8 в 2013 г. до 9,4 в 2017), в Ленинградской области — на 4,9% (с 14,4 в 2013 г. до 13,7 в 2017). Смертность в 2016–2017 гг. в Москве сократилась на 37,5% (с 6,4 до 4 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), в Московской области — на 50% (с 2 до 1), в Санкт-Петербурге увеличилась на 50% (с 2 до 3), в Ленинградской области — на 12,5% (с 2,4 до 2,7). Одногодичная летальность в Москве увеличилась на 3,7% (с 8,3 в 2016 г. до 12% в 2017), в Московской области — на 3,5% (с 5,4 до 8,9%), в Санкт-Петербурге — на 3,9% (с 2,5 до 6,4%). В Ленинградской области одногодичная летальность сократилась с 6,5% в 2016 г. до 0% в 2017. Число детских онкологических коек не изменилось в Московской области (0,4 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), Санкт-Петербурге (0,9) и Ленинградской области (0). Пациентов, выявленных активно при диспансеризации в 2016–2017 гг., в Москве и Санкт-Петербурге не было, в Московской области их процент сократился с 34,2 до 7,3, в Ленинградской области — с 8,7 до 0. В Москве число детских онкологических коек увеличилось на 50% (с 0,6 до 0,9). Число врачей детских онкологов увеличилось в Московской области с 0,009 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет до 0,06 (+66,7%), в Санкт-Петербурге — с 0,09 до 0,12 (+33,3%), в Ленинградской области — с 0 до 0,03. В Москве число врачей детских онкологов сократилось с 0,13 до 0,11 (-15,3%). **Заключение.** Выявлены дефекты статистических данных, содержащиеся в ряде оперативных отчетов. Пациентов, выявленных во время плановых профилактических осмотров, не было, что связано с быстрым течением злокачественных новообразований у детей и свидетельствует о низкой онкологической настороженности врачей участковых педиатров и врачей других детских специальностей. Обоснованно утверждать, что первичная медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями, а также сбор статистических данных нуждаются в совершенствовании.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, статистические показатели, заболеваемость, смертность, одногодичная летальность.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Турабов И.А., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А. Города федерального значения: анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг., и результаты экологического исследования. *Онкопедиатрия*. 2018;5(2):91–99. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1911)

ОБОСНОВАНИЕ

Москва и Санкт-Петербург — города федерального значения с наибольшей численностью детского населения и, соответственно, большим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно. По этим причинам анализ медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями как в Москве и Санкт-Петербурге, так и в близрасположенных областях представляет особую ценность, поскольку иллюстрирует максимальные возможности детской онкологии и педиатрии в Российской Федерации.

Целью нашего исследования был анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в городах федерального значения.

МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Проведено экологическое исследование, в котором единицами анализа были агрегированные данные, а не индивидуумы [1].

Maxim Yu. Rykov^{1, 2}, Ivan A. Turabov³, Yuriy A. Punanov⁴, Svetlana A. Safonova⁵

¹ Blockhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Children's Sanatorium «Solnechnoe», Saint-Petersburg, Russian Federation

Cities of Federal Significance: Analysis of the Main Indicators Characterizing Medical Care for Children with Cancer in 2013–2017. An Ecological Study

Background: Moscow and St. Petersburg are cities of federal significance with the largest number of children and consequently a large number of primary patients identified annually. **Objective:** Our aim was to analyze the main indicators characterizing the delivery of medical care for children with cancer in cities of federal significance. **Methods:** The operative reports for 2013–2017 of the Department of Health of Moscow, the Ministry of Health of the Moscow Region, the Health Committee of the Government of St. Petersburg, and the Health Committee of the Leningrad Region were analyzed. **Results.** In 2013–2017 in the Russian Federation, 18 090 primary patients were identified, 2734 (15.1%) of them in the analyzed subjects: in Moscow — 1315 (7.3%), in the Moscow Region — 492 (2.7%), in St. Petersburg — 697 (3.9%), in the Leningrad Region — 230 (1.3%). For 5 years, the number of primary patients increased in Moscow by 18.1%, in St. Petersburg — by 36%, in the Leningrad Region — by 2.5%. In the Moscow Region, the number of primary patients decreased by 2.3%. The incidence in Moscow increased by 5.3% (from 11.3 per 100 000 of children aged 0–17 in 2013 to 11.9 in 2017), in St. Petersburg — by 18.1% (from 14.9 in 2013 to 17.6 in 2017). The incidence in the Moscow Region fell by 20% (from 11.8 in 2013 to 9.4 in 2017), in the Leningrad Region by 4.9% (from 14.4 in 2013 to 13.7 in 2017). Mortality in 2016–2017 in Moscow decreased by 37.5% (from 6.4 per 100 thousand children's population 0–17 years to 4), in the Moscow Region — by 50% (from 2 to 1), in St. Petersburg increased by 50% (from 2 to 3), in the Leningrad Region — by 12.5% (from 2.4 to 2.7). The one-year mortality rate in Moscow increased by 3.7% (from 8.3% in 2016 to 12% in 2017), in the Moscow Region — by 3.5% (from 5.4 to 8.9%), in St. Petersburg — by 3.9% (from 2.5 to 6.4%). In the Leningrad Region, the one-year mortality rate decreased from 6.5% in 2016 to 0 in 2017. The number of pediatric oncological beds did not change in the Moscow Region (0.4 per 10,000 children aged 0–17 years), St. Petersburg (0.9), and the Leningrad Region (0). In Moscow and St. Petersburg patients were not identified actively in 2016–2017; in the Moscow Region, their percentage decreased from 34.2 to 7.3, in the Leningrad Region — from 8.7 to 0. In Moscow, the number of pediatric oncological beds increased by 50% (from 0.6 to 0.9). The number of oncologists increased in the Moscow Region from 0.009 per 10 000 children aged 0–17 years to 0.06 (66.7%), in St. Petersburg from 0.09 to 0.12 (+33.3%), in the Leningrad Region — from 0 to 0.03. In Moscow, the number of pediatric oncologists decreased from 0.13 to 0.11 (-15.3%). **Conclusion:** Defects of statistical data were revealed. Patients were not identified during routine preventive examinations which indicate a low oncologic alertness of district pediatric physicians. Delivery of medical care for children with cancer and the statistical data accumulation procedures should be improved.

Key words: pediatric oncology, malignant tumors, statistical indicators, morbidity, mortality, one-year mortality.

(For citation: Maxim Yu. Rykov, Ivan A. Turabov, Yuriy A. Punanov, Svetlana A. Safonova. Cities of Federal Significance: Analysis of the Main Indicators Characterizing Medical Care for Children with Cancer in 2013–2017. An Ecological Study. *Onkopediatria*. 2018;5(2):91–99. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1911)

Условия проведения

Исследование проведено на основании данных:

- Департамента здравоохранения г. Москвы;
- Министерства здравоохранения Московской области;
- Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга;
- Комитета по здравоохранению Ленинградской области.

Продолжительность исследования

Ретроспективно изучены данные за период с января 2013 г. по декабрь 2017.

Описание исследования

Проанализированы оперативные отчеты за 2013–2017 гг. перечисленных органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья.

Оперативные отчеты составлялись главными внештатными детскими специалистами-онкологами субъектов на основании разработанной единой анкеты.

В 2013–2015 гг. анкеты содержали следующую информацию:

- 1) численность детского населения в возрасте 0–17 лет;
- 2) число первичных пациентов;
- 3) заболеваемость (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет);
- 4) общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете;
- 5) наличие в субъекте отделения детской онкологии;
- 6) число детских онкологических коек;
- 7) число врачей детских онкологов.

В 2016–2017 гг. анкеты также содержали информацию о проценте пациентов, выявленных активно, смертности, одногодичной летальности.

На основании полученных данных авторами рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет); число детских онкологических коек и врачей-детских онкологов на 10 тыс. детского населения 0–17 лет; процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболеваемости, смертности, одногодичной летальности также рассчитаны авторами для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Результаты представлены в виде частотных характеристик (абс. число, %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2013–2017 гг. в анализируемых субъектах выявлено 2734 первичных пациента: в Москве — 1315 (48%), Московской области — 492 (18%),

Санкт-Петербурге — 697 (25,5%), Ленинградской области — 230 (8,5%) (табл. 1–4).

За 5 лет число первичных пациентов увеличилось в Москве на 18,1%, в Санкт-Петербурге — на 36%, в Ленинградской области — на 2,5%. В Московской области число первичных пациентов сократилось на 2,3%.

Заболеваемость в Москве увеличилась на 5,3% (с 11,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2013 г. до 11,9 в 2017), в Санкт-Петербурге — на 18,1% (с 14,9 в 2013 г. до 17,6 в 2017). Заболеваемость в Московской области сократилась на 20% (с 11,8 в 2013 г. до 9,4 в 2017), в Ленинградской области — на 4,9% (с 14,4 в 2013 г. до 13,7 в 2017) (рис. 1).

Смертность в 2016–2017 гг. в Москве сократилась на 37,5% (с 6,4 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет до 4), в Московской области — на 50% (с 2 до 1), в Санкт-Петербурге увеличилась на 50% (с 2 до 3), в Ленинградской области — на 12,5% (с 2,4 до 2,7) (рис. 2).

Одногодичная летальность в Москве увеличилась на 3,7% (с 8,3 в 2016 г. до 12% в 2017), в Московской области — на 3,5% (с 5,4 до 8,9%), в Санкт-Петербурге — на 3,9% (с 2,5 до 6,4%). В Ленинградской области одногодичная летальность сократилась с 6,5% в 2016 г. до 0 в 2017 (см. табл. 1, 2).

Пациентов, выявленных активно, в 2016–2017 гг. в Москве и Санкт-Петербурге не было, в Московской области их процент сократился с 34,2 до 7,3, в Ленинградской области — с 8,7 до 0 (см. табл. 1, 2).

Число детских онкологических коек не изменилось в Московской области (0,4 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), Санкт-Петербурге (0,9) и Ленинградской области (0). В Москве число детских онкологических коек увеличилось на 50% (с 0,6 до 0,9)* (рис. 3).

Число врачей детских онкологов увеличилось в Московской области с 0,009 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет до 0,06 (+66,7%), в Санкт-Петербурге — с 0,09 до 0,12 (+33,3%), в Ленинградской области — с 0 до 0,03. В Москве число врачей детских онкологов сократилось с 0,13 до 0,11 (-15,3%) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2013–2017 гг. число первичных пациентов, выявленных в анализируемых субъектах, составило 15,1% от общего числа больных детей со злокачественными новообразованиями (18 090), выявленных в Российской Федерации. Из них пациенты в Москве составили 7,3%, в Московской области — 2,7%, в Санкт-Петербурге — 3,9%, в Ленинградской области — 1,3% [2–4].

* В анализируемых субъектах учитывали детские онкологические койки в составе медицинских организаций второго и третьего А уровней (субъектового подчинения). Койки в составе медицинских организаций третьего Б уровня (федерального подчинения) не учитывались.

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2017 г.

Субъекты Российской Федерации	Показатели									
	Численность детского населения	Заболееваемость / распространенность ЗНО	Отделения детской онкологии	Число первичных пациентов / общее число детей, состоящих на учете / распространенность	Число умерших пациентов / из числа выявленных в 2017 г.	Одногодичная летальность, %	Смертность	Число пациентов, выявленных активно (%)	Число детских онкологических коек (на 10 тыс. населения)	Число врачей детских онкологов (на 10 тыс. населения)
Москва	2 025 073	11,9/102,7	3	241/2074	81/29	12	4	0	195 (0,9)	24 (0,11)
Московская обл.	1 321 598	9,4/80,1	0	124/1058	14/11	8,9	1	9 (7,3)	50 (0,4)	8 (0,06)
Санкт-Петербург	863 392	17,6/104,2	2	151/899	26/10	6,4	3	н/д	75 (0,9)	11 (0,12)
Ленинградская обл.	298 257	13,7/51,3	0	41/153	8/0	0	2,7	0	0	1 (0,03)

Примечание (здесь и в табл. 2–4). ЗНО — злокачественные новообразования.

Таблица 2. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2016 г.

Субъекты Российской Федерации	Показатели							
	Число первичных пациентов / из них выявлено активно (%)	Число умерших пациентов / из числа выявленных в 2016 г	Одногодичная летальность, %	Численность детского населения (0–17 лет)	Заболееваемость ЗНО	Смертность	Число детских онкологических коек (на 10 тыс. населения)	Число врачей детских онкологов (на 10 тыс. населения)
Москва	339/0 (0)	127/28	8,3	1 972 730	17,2	6,4	195 (0,9)	24 (0,11)
Московская обл.	184/63 (34,2)	26/10	5,4	1 321 598	13,9	2	50 (0,4)	8 (0,06)
Санкт-Петербург	160/0	16/4	2,5	821 979	19,5	2	75 (0,9)	11 (0,12)
Ленинградская обл.	46/4 (8,7)	7/3	6,5	290 578	15,9	2,4	0	1 (0,03)

Таблица 3. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2014–2015 гг.

Субъекты Российской Федерации	Показатели											
	Численность детского населения		Число первичных пациентов / заболеваемость ЗНО		Общее число состоящих на учете детей		Распространенность ЗНО		Число детских онкологических коек (на 10 тыс. населения)		Число врачей детских онкологов (на 10 тыс. населения)	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Москва	1 843 359	1 850 268	231/12,6	300/16,2	1582	1663	85,83	89,9	104 (0,56)	130 (0,7)	20 (0,1)	20 (0,1)
Московская обл.	1 216 991	1 267 640	25/2	32/2,5	2010	2054	165,3	162,37	40 (0,32)	40 (0,31)	0	4 (0,03)
Санкт-Петербург	763 773	781 435	118/15,4	157/20,1	720	837	94,36	107,2	75 (0,98)	75 (0,95)	7 (0,09)	7 (0,08)
Ленинградская обл.	276 615	283 040	61/22,1	42/14,84	н/д	н/д	62,5	69,6	0	0	0	0

Таблица 4. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2013 г.

Субъекты Российской Федерации	Показатели		
	Численность детского населения	Число первичных пациентов / заболеваемость ЗНО	Число детских онкологических коек (на 10 тыс. населения)
Москва	1 806 879	204/11,3	105 (0,6)
Московская обл.	1 075 130	127/11,8	40 (0,4)
Санкт-Петербург	746 110	111/14,9	65 (0,9)
Ленинградская обл.	277 156	40/14,4	0

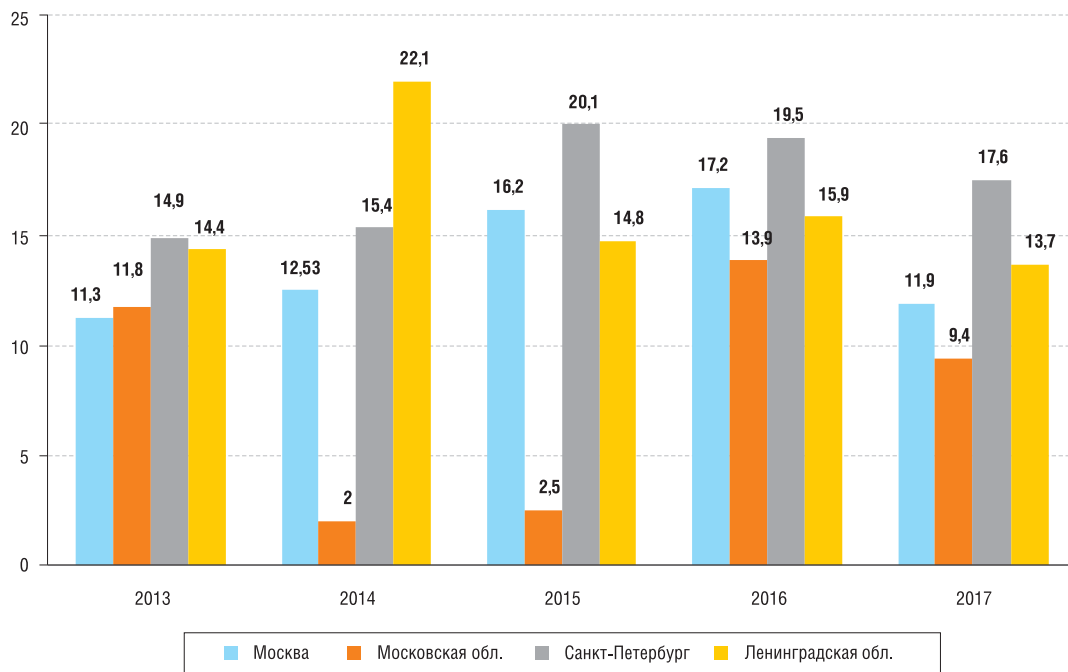


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) [по данным оперативных отчетов, не опубликовано]

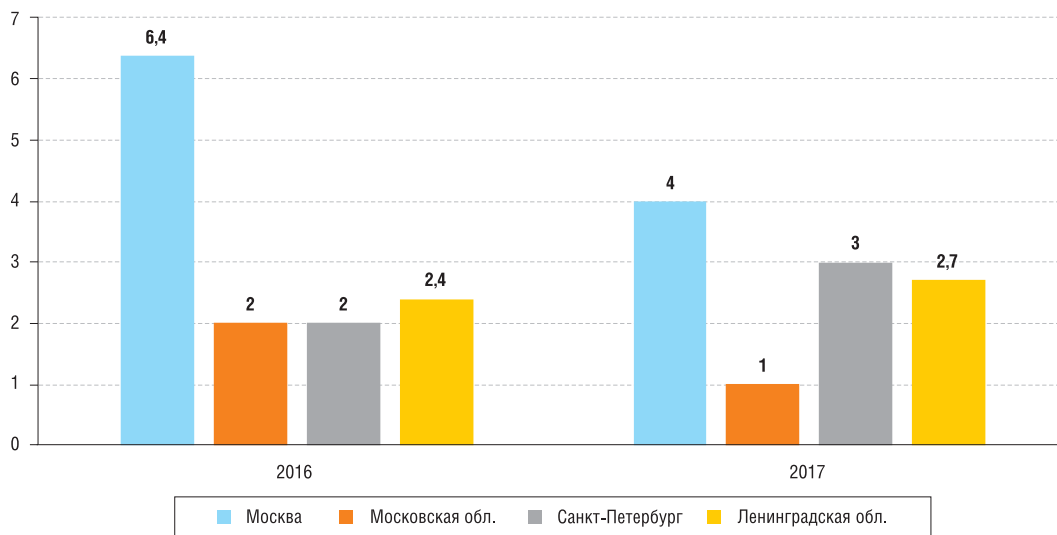


Рис. 2. Смертность детей от злокачественных новообразований в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2016–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Рост заболеваемости, отмеченный за последние 5 лет, соответствует мировым тенденциям и свидетельствует, вероятно, об улучшении методов диагностики, некотором совершенствовании методов учета пациентов. При этом обращает внимание существенное отличие уровней заболеваемости в близлежащих субъектах — Москве и Московской области, Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Необходимо отметить, что заболеваемость по данным оперативных отчетов и данным Федеральной службы государственной статистики существенно различается. В этом можно убедиться, сравнив показатели, представленные на рис. 1 и 5. Это наглядно иллюстрирует существующие дефекты статистического учета. Для их устранения необходимо скорейшее внедрение единой

общероссийской электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, что обеспечит не только достоверный учет пациентов, но и позволит «точечно» анализировать организацию медицинской помощи в каждом субъекте [5, 6].

Такая база данных с системой поддержки принятия врачебных решений прошла клиническую апробацию в некоторых субъектах Российской Федерации [7]. В настоящее время начинается ее внедрение в Центральном федеральном округе. Более того, база данных должна быть единой для детей и взрослых с целью исключения дублирования пациентов после достижения ими совершеннолетия, а также для возможности их прослеживания в течение всей жизни. Кроме того, база данных должна удовлетворять современным международным требованиям и позволять объективное срав-

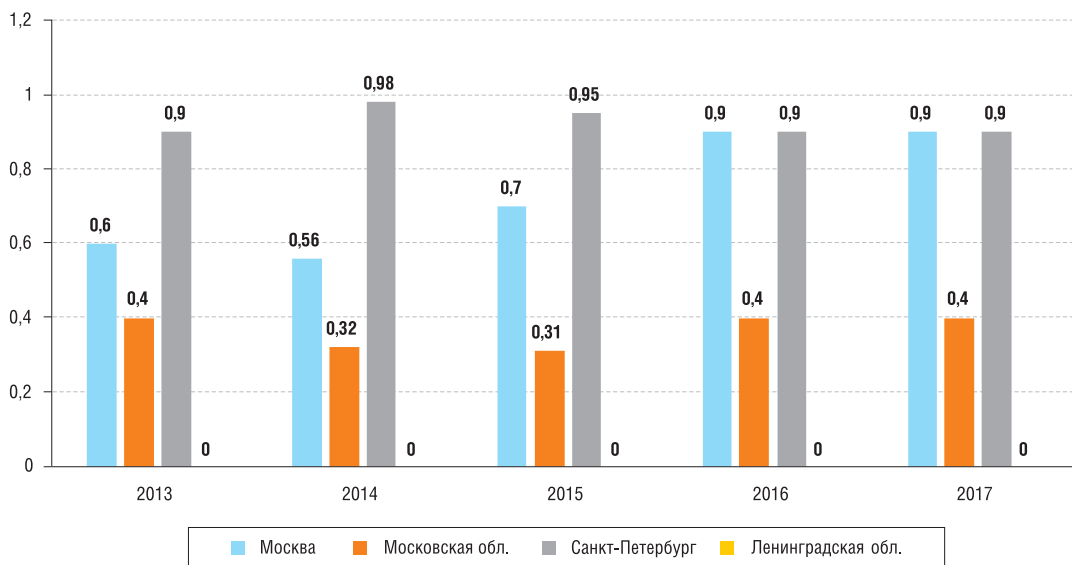


Рис. 3. Число детских онкологических коек в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2013–2017 гг. (на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

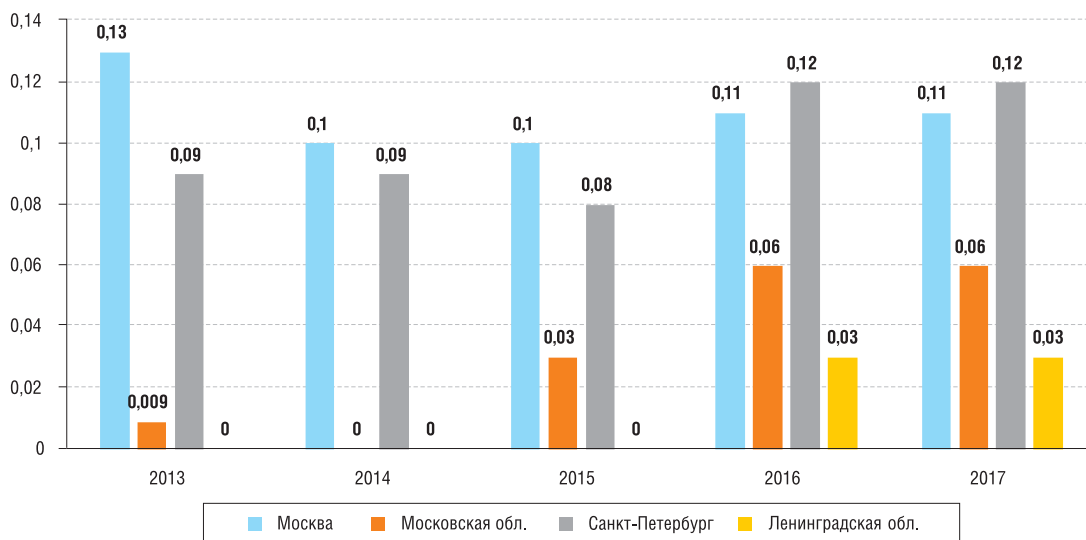


Рис. 4. Число врачей детских онкологов в Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2013–2017 гг. (на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

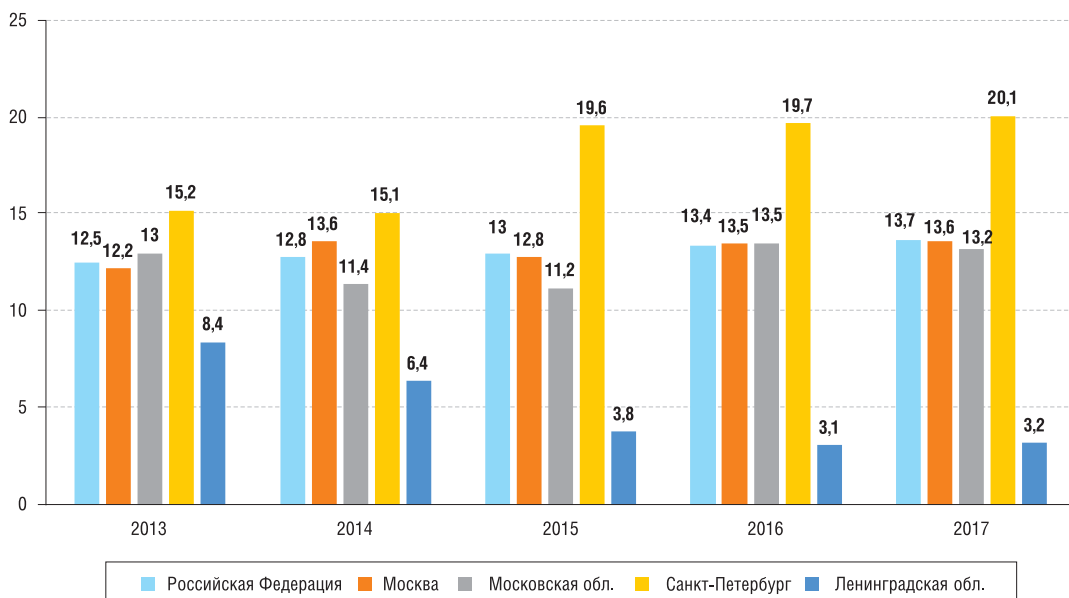


Рис. 5. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации, Москве, Московской обл., Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, по данным [2, 3])

нение с показателями регистров развитых зарубежных стран.

Низкий процент пациентов, выявленных во время плановых профилактических осмотров, обусловлен не только слабой онкологической настороженностью врачей участковых педиатров и детских врачей других специализаций, но и относительной редкостью злокачественных новообразований у детей, а также многообразием их проявлений и быстротой течения. Несомненно, дальнейшее повышение результатов лечения должно быть связано с улучшением ранней диагностики опухолей и повышением числа больных, выявленных активно. Эти задачи можно решить только путем улучшения подготовки по детской онкологии врачей первичного звена [5].

Ограничения исследования

Объем выборки, согласно представленным отчетам, максимально полный. Однако точно установить данный факт невозможно. Обоснованно предполагать, что сведения о части пациентов не вошли в отчеты, что объясняет низкую заболеваемость в анализируемых регионах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в отчетах статистические данные не соответствуют таковым Федеральной службы государственной статистики. Отмечается существенное расхождение показателей заболеваемости в городах федерального значения и близ-

лежащих областях, что свидетельствует о низкой достоверности статистических данных.

Отчеты содержат ошибочный расчет показателей заболеваемости на 100 тыс. детского населения, что отмечалось в некоторых оперативных отчетах.

Отмеченный рост заболеваемости соответствует общемировым тенденциям и свидетельствует, вероятно, о некотором улучшении в динамике статистического учета заболевших. При этом более низкий уровень заболеваемости, чем в среднем по стране, также свидетельствует о дефектах статистических данных.

В Москве и Санкт-Петербурге пациентов, выявленных во время плановых профилактических осмотров, не было, что свидетельствует о низкой онкологической настороженности врачей детских специальностей и связано с быстрым течением злокачественных опухолей, их орфанной частотой и отсутствием патогномичных симптомов.

Обоснованно утверждать, что медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями, а также сбор статистических данных нуждается в совершенствовании, в том числе и в городах федерального значения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиологический словарь / Под ред. Д.М. Ласта. 4-е изд. — М.: ОИЗ; 2009. — 316 с. [*Epidemiologicheskii slovar'*. Ed by D.M. Last. 4th ed. Moscow: OIZ; 2009. 316 p. (In Russ).]
2. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг. / Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. — М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 2017. — 210 с. [*Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detei: osnovnye pokazateli v 2011–2016*. Ed by M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov. Moscow: Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova; 2017. 210 p. (In Russ).]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. — 236 с. [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 g.* / Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial «NMIRTs»; 2017. 236 p. (in Russ).]
4. Рыков М.Ю., Суслёва Н.А., Чумакова О.В., и др. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №6 — С. 686–691. [Rykov MYu, Susulyova NA, Chumakova OV, et al. Cancer incidence of child population of the Russian Federation and its provision of medical care (doctors, bedspace, diagnostic and therapeutic technologies): analysis of statistical data for 2013. *Current pediatrics*. 2015;14(6):686–691. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477.
5. Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №5 — С. 370–382. [Rykov MYu, Sevryukov DD, Vilkova AS. Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis. *Current pediatrics*. 2017;16(5):370–382. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1801.
6. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефек-

- тов статистических данных // *Онкопедиатрия*. — 2017. — Т.4. — №3 — С. 159–176. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Oncopediatrics*. 2017;4(3):159–176. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i3.1747.
7. Рыков М.Ю., Турабов И.А., Желудкова О.Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования // *Онкопедиатрия*. — 2018. — Т.5. — №1 — С. 5–12. [Rykov MY, Turabov IA, Zheludkova OG. Set-up of the electronic database of pediatric cancer patients in pilot medical facilities: a prospective cohort study. *Oncopediatrics*. 2018;5(1):5–12. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v5i1.1861.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; главный внештатный детский специалист-онколог Министерства здравоохранения Архангельской обл.; главный внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по Северо-Западному ФО

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, **SPIN-код:** 1787-2363, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4047-406x>

Пуанов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Адрес: 192131, Санкт-Петербург, ул. Бабушкина, д. 56А, **SPIN-код:** 3113-5653, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Сафонова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, врач онкологического отделения СПб ГБУЗ «Детский санаторий «Солнечное»; главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Ленинградской обл.

Адрес: 197736, Санкт-Петербург, пос. «Солнечное», ул. 2-я Боровая, д. 6, **SPIN-код:** 7538-9953, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4536-1152>

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1912

**Т.В. Горбунова¹, Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али², И.В. Глеков^{1, 2},
Н.А. Сусулёва^{1, 2}, Р.В. Шишков^{1, 2}, В.Г. Поляков^{1, 2}**¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Химиолучевая терапия у детей с недифференцированным назофарингеальным раком

Недифференцированный рак носоглотки (НРН) отличается от других эпителиальных опухолей головы и шеи эпидемиологией и биологическими характеристиками, которые определяют клиническое течение заболевания и терапевтические подходы, и тесно связан с лимфатической тканью. Установлено, что при этом гистологическом варианте в 100% случаев в крови у пациентов наблюдается высокий титр антител к вирусу Эпштейна–Барр. Отсутствие специфических симптомов, полиморфная клиническая картина и скрытое течение приводят к обнаружению опухоли у детей уже на III–IV стадии. Лучевая терапия как единственный метод лечения НРН применялась на протяжении практически 30 лет во всех возрастных группах пациентов вне зависимости от стадии заболевания. В большинстве исследований для облучения носоглотки и пораженных лимфатических узлов использовалась разовая очаговая доза 1,8–2 Гр и суммарная очаговая доза 50–70 Гр. Современные лечебные протоколы предполагают применение конформного облучения с использованием данных магнитно-резонансной и компьютерной томографии с контрастным усилением для формирования трехмерной модели планирования лучевой терапии. Высокую эффективность в отношении опухоли и радиосенсибилизирующее действие показали препараты платины. Комбинации химиопрепаратов для пациентов детского возраста включали цисплатин, циклофосфамид, фторурацил и метотрексат, вводимые как до, так и после облучения. Проведение поддерживающей терапии интерфероном β также положительно сказалось на общих результатах лечения. Такие комбинированные подходы позволили повысить показатели общей пятилетней выживаемости детей до 70–90%. Проведенный анализ реакций и отдаленных последствий лечения детей с НРН показал существенное влияние суммарной очаговой дозы и методики облучения на ранние лучевые реакции со стороны местных тканей в виде дерматитов, мукозитов, ксеростомии, а также на поздние лучевые осложнения и развитие вторых опухолей. В обзоре представлены основные терапевтические подходы к лечению детей с НРН в историческом аспекте и современные тенденции.

Ключевые слова: рак носоглотки, детский возраст, химиотерапия, лучевая терапия.

(Для цитирования: Горбунова Т.В., Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, Глеков И.В., Сусулёва Н.А., Шишков Р.В., Поляков В.Г. Химиолучевая терапия у детей с недифференцированным назофарингеальным раком: обзор литературы. *Онкопедиатрия*. 2018;5(2):100–111. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1912)

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА НОСОГЛОТКИ

Недифференцированный рак носоглотки (НРН) отличается от других эпителиальных опухолей головы и шеи тесной связью с лимфатической тканью, эпидемиологией и биологическими характеристиками, которые определяют клиническое течение заболевания и терапевтические подходы.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), выделяют 3 гистологических варианта рака носоглотки: плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий (I и II типы WHO) и НРН (III тип WHO). У детей преобладает III тип WHO, который установ-

ливается в 90% случаев [1–3]. Реже выявляется II тип WHO. Высокодифференцированная форма (I тип WHO) в детском возрасте не встречается. Такая особенность, возможно, связана с несовершенством эпителиального покрова носоглотки, окончательное формирование которого приходится на период полового созревания [1].

В настоящее время считается доказанным влияние герпесподобного Эпштейна–Барр вируса (ЭБВ) на возникновение низко- и недифференцированных вариантов НРН (II–III типы WHO). Установлено, что в 100% случаев у больных раком носоглотки наблюдается высокий титр антител к вирусу ЭБВ [1].

Отсутствие специфических симптомов, полиморфная клиническая картина и скрытое течение заболевания способствуют обнаружению опухоли у 96,8% детей уже на III–IV стадии болезни. Несмотря на значительное улучшение возможностей и качества диагностики на современном этапе развития медицины, частота поздней диагностики НРН остается практически без изменений с 70-х годов XX в., что свидетельствует о скрытом агрессивном биологическом поведении данной опухоли.

Распространение первичной опухоли (Т-стадия*) является значимым прогностическим признаком независимо от возраста пациента, влияющим как на общую выживаемость, так и на выживаемость без признаков локального рецидива [4]. У пациентов с локализованными стадиями НРН риск развития отдаленных метастазов выше

при IIB стадии. Распространение опухоли на кости основания черепа (Т₃), как и вовлечение в опухолевый процесс черепно-мозговых нервов (Т₄), ассоциированы с плохим прогнозом [5, 6]. Поражение лимфатических узлов шеи при раке носоглотки отрицательно влияет на показатели выживаемости, при этом риск развития отдаленных метастазов существенно выше у пациентов с N₁ (10,8%) по сравнению со N₀ (0,1%) [7]. Значимые различия в показателях пятилетней общей и безрецидивной выживаемости обнаружены у пациентов с IV (77,1%) по сравнению со II–III (90,0%) стадиями [8]. В большей степени эти различия касались больных с отдаленными метастазами (IVC стадия). Отмечено, что наличие отдаленных метастазов (M₁) является значимым неблагоприятным прогностическим фактором [9].

* TNM — специальная система стадирования онкологического заболевания, где компонент Т (от лат. *Tumor*) характеризует состояние опухоли, N (от лат. *Nodus*) — состояние лимфоузлов, M (от греч. *Metástasis*) — наличие или отсутствие отдаленных метастазов в различные органы.

Tatiana V. Gorbunova¹, Al-Ariki Galal Abdulrahman Ali², Igor V. Glekov^{1, 2},
Natalia A. Susuleva^{1, 2}, Ruslan V. Shishkov^{1, 2}, Vladimir G. Polyakov^{1, 2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Chemoradiotherapy in Children with Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma

Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UNC) differs from other epithelial tumors of the head and neck by a close connection with lymphatic tissue, epidemiology, and biological characteristics that determine the clinical course of the disease and therapeutic approaches. In this histological variant, a high titer of antibodies to the Epstein–Barr virus (EBV) was observed in blood of 100% of patients. Absence of specific symptoms, polymorphic clinical picture, and latent disease course lead to the detection of a tumor in children only at stages III–IV. Radiotherapy (RT), as the only method for the treatment of UNC, has been used for almost 30 years in all age groups of patients regardless of the disease stage. In most studies, 1.8–2 Gy per day and 50–70 Gy per course were applied to irradiate the nasopharynx and the affected lymph nodes. Modern treatment protocols require the use of conformal irradiation using magnetic resonance imaging (MRI) and computer tomography (CT) with contrast enhancement to form a three-dimensional model of RT planning. High efficacy and a radiosensitive effect were observed when platinum-based antineoplastic drugs were administered. The chemotherapy (CTx) regimens for pediatric patients included cisplatin, cyclophosphamide, and methotrexat which were administered both before and after RT. Maintenance therapy with interferon-β also positively affected the treatment results. Combined approaches allowed to increase the level of five-year overall survival rate up to 70–90%. The analysis of complications and long-term treatment effects in children with UNC showed a significant effect of total focal dose and irradiation technique on early radiation reactions from local tissues in the form of dermatitis, mucositis, and xerostomia, as well as on delayed radiation complications and development of second tumors. The review demonstrates the main therapeutic approaches to the treatment of children with UNC both in the historical aspect and according to current trends.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, childhood, chemotherapy, radiotherapy.

(For citation): Tatiana V. Gorbunova, Al-Ariki Galal Abdulrahman Ali, Igor V. Glekov, Natalia A. Susuleva, Ruslan V. Shishkov, Vladimir G. Polyakov. Chemoradiotherapy in Children with Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma: A Literature Review. *Onkopediatria*. 2018;5(2):100–111. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1912

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

С 60-х гг. XX в. установлена высокая чувствительность НРН к лучевой терапии (ЛТ), и облучение становится основным методом лечения данного заболевания [10].

Впервые опыт лечения 18 детей с НРН в России представлен в 1979 г. Всем больным проводилась ЛТ на область первичной опухоли и метастазы, 5 из них вводился циклофосфан. Несмотря на достигнутый хороший ответ на терапию у 50% пациентов, ремиссии сохранялись от 1 до 20 мес с последующим прогрессированием заболевания. Выжили двое детей, которым проводилась химиолучевая терапия [10]. ЛТ как единственный метод лечения НРН применялась на протяжении практически 30 лет во всех возрастных группах пациентов вне зависимости от стадии заболевания [11] (данные Э. Гальперина и соавт. выведены в табл. 1).

Представленные в табл. 1 данные о результатах ЛТ 287 больных (11 исследований за 10-летний период) отражают исторический поиск действенных лечебных стратегий в отношении НРН у детей. В целом, общая пятилетняя выживаемость пациентов с локализованными стадиями (T₁-T₂) НРН составила 54,5%, с распространенными (T₃-T₄) — 27,0%, что сопоставимо с результатами лечения у взрослых [3, 12].

Таким образом, анализ результатов ЛТ как самостоятельного метода лечения НРН показал ее высокую эффективность в отношении как первичной опухоли, так и регионарных метастазов. Отдаленные результаты оставались неудовлетворительными: у 50–65% пациентов отмечены дальнейший рост опухоли (10–15%), рецидивы заболевания (25–30%) и/или развитие отдаленных метастазов (30%) [12].

На протяжении нескольких десятилетий отрабатывались режимы проведения ЛТ и подводимые к опухоли дозы облучения. Для облучения опухоли

носоглотки и пораженных лимфатических узлов в большинстве случаев подводились разовая (РОД) 1,8–2 Гр и суммарная (СОД) 50–70 Гр очаговые дозы. Исследователи старались исключать из зоны облучения спинной мозг после СОД 40–50 Гр и подводить дополнительно 10–25 Гр к первичной опухоли и метастазам на шее локальными полями при помощи подвижной или трехполюсной методик [11, 13, 14]. Учитывая, что НРН имеет тенденцию к частому двустороннему регионарному метастазированию, «профилактическое» облучение лимфатических узлов шеи проводилось даже при отсутствии их поражения [11].

Делались попытки применения внутрисполостного облучения цезием (¹³⁷Cs) дополнительно к дистанционному облучению с подведением СОД 50–72 Гр. Однако основными недостатками методики являлись необходимость анестезиологического пособия с использованием интубационной трубки, и неполный захват в поле облучения всего объема опухоли, что увеличивало риск развития местных рецидивов [15].

Эффективность мультифракционирования при ЛТ у взрослых активно изучалась в 80–90-х гг. прошлого века. Данная методика с использованием РОД 1,2–1,6 Гр 2 раза в день успешно применялась при лечении распространенных стадий НРН. При этом достигались хороший ответ со стороны первичной опухоли и возможность сохранения окружающих тканей [10]. Однако показатели пятилетней общей выживаемости при сравнении двух режимов фракционирования — стандартного (28 больных, 53%; СОД 66–70 Гр) и гиперфракционного (37 больных, 61%; СОД 81–83 Гр) — существенно не различались [12].

На протяжении всей истории применения ЛТ для лечения детей с НРН не утихали споры относительно оптимальных доз облучения. Основываясь на опыте лечения НРН у взрослых, в онкопедиа-

Таблица 1. Результаты лучевой терапии при локализованных (T₁₋₂) и распространенных (T₃₋₄) стадиях рака носоглотки у детей

Год сообщения	Автор	Число больных, включенных в исследование	Число выживших / число больных по стадиям	
			T ₁₋₂	T ₃₋₄
1977	C. Papavasiliou и соавт.	22	11/22	-
1978	R. Ellouz и соавт.	78	8/15	20/63
1980	B. Jeber и соавт.	16	2/6	0/10
1980	M. Berry и соавт.	25	8/12	5/13
1983	Castro-Vita и соавт.	27	8/11	6/16
1984	P. Morales и соавт.	17	3/9	0/8
1986	F. Lobo-Sanahuja и соавт.	10	4/10	-
1987	S. Baker, K. McClathey	10	2/2	2/8
1987–1988	M. Gasparini и соавт.	15	-	3/15
1988	D. Gin и соавт.	67	43/67	-
Всего за 10 лет	Э. Гальперин и соавт. [11]	287	42/77	36/133

три использовались такие же высокие дозы — СОД 70–72 Гр на область носоглотки и пораженных лимфатических узлов шеи и 60 Гр при «профилактическом» облучении предполагаемых зон регионарного метастазирования. Непосредственные и ближайшие результаты подведения таких доз приводили к выраженным дерматитам, мукозитам и ксеростомии. Отдаленные последствия облучения выражались гормональным дефицитом, отоксичностью, нарушением роста костей лицевого скелета и черепа и развитием вторых опухолей.

Использование химиотерапии (ХТ) способствовало снижению доз ЛТ без потери общей эффективности лечения и уменьшению выраженности лучевых осложнений. Переход к трехмерному (3D) планированию и облучению с модулированной интенсивностью доз (Intensive modulating radiation therapy, IMRT) показал снижение частоты острых реакций и отдаленных последствий ЛТ. Такой подход реализован в протоколах NPC-91-GPON и NPC-2003-GPON/DCOG, в которых после подведения СОД 45 Гр на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы локальными полями добавляется еще 14 Гр на опухоль в носоглотке. Однако у больных с полной регрессией опухоли после неoadьювантных курсов ХТ эта доза составляет 9 Гр. По мнению авторов, после проведения неoadьювантной ХТ у детей с НРН возможно снизить СОД ≤ 50 Гр и добиться пятилетней безрецидивной выживаемости в 76% случаев [16].

Современные лечебные протоколы предполагают использование конформного облучения (3D CRT), основанного на данных магнитно-резонансной и компьютерной томографии с контрастным усилением, что становится стандартом у пациентов детского возраста. Отмечен положительный эффект применения IMRT, позволяющего снизить частоту побочного воздействия ЛТ на критические органы и окружающие ткани. Так, 34 детям с преимущественно распространенными стадиями НРН (III стадия у 41,2% и IV — у 55,9%) одновременно с IMRT (СОД 64–68 Гр) применялась ХТ препаратами платины (88,2% пациентов). В сроки наблюдения от 9 до 111 мес (в среднем 52 мес) местный рецидив выявлен у 1 (2,9%) ребенка, а отдаленные метастазы — у 4 (11,8%), в том числе у 3 в легких и еще у 1 имелось поражение нескольких областей. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 85,3%, локорегионарная безрецидивная — 97,1%. Показатели пятилетней общей выживаемости и выживаемости без признаков отдаленного метастазирования оказались сравнимыми и составили 88,2% [17].

Обоснованность применения ЛТ для лечения НРН обусловлена высокой чувствительностью опухоли к лучевому воздействию [3, 10, 18]. В настоящее время исследователи признают эффективность использования ЛТ как самостоятельного метода лечения только при I–II стадиях, и не возникает сомнений в необходимости ее примене-

ния при распространенных (III–IV) стадиях НРН. Переход от двухмерного к трехмерному планированию облучения на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии и применение IMRT положительно повлияли на общую выживаемость больных и способствовали снижению лучевых осложнений. Именно вокруг облучения как ведущего метода локального лечения рака носоглотки формировалась лекарственная терапия. Исходно большая распространенность НРН и высокая склонность его к отдаленному метастазированию обуславливают необходимость и целесообразность проведения ХТ у пациентов с III–IV стадиями.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Дальнейшие научные исследования касались изучения токсичности, эффективности и рациональности использования как отдельных лекарственных препаратов, так и их комбинаций. К сожалению, при первых попытках лекарственного лечения удавалось добиться 3–5-летней ремиссии лишь в единичных случаях [10].

Высокую эффективность в отношении опухоли и радиосенсибилизирующее действие показали препараты платины, а для повышения эффективности ХТ к ним стали добавлять агенты из других групп, такие как фторурацил (5-ФУ), блеомицин, адриамицин, циклофосфан, эпирубицин и т.п. [19].

Основываясь на опыте проведения ХТ в монорежиме при опухолях головы и шеи у взрослых, эффективность показали препараты следующих групп: платиносодержащие, антагонисты фолиевой кислоты, таксаны, противоопухолевые антибиотики [20].

До 2004 г. было проведено 6 рандомизированных исследований, которые продемонстрировали высокую эффективность совместного применения ЛТ и ХТ у взрослых. Впервые было сообщено о большей эффективности комбинации адьювантной ХТ и облучения по сравнению с одной только ЛТ у взрослых пациентов с распространенными стадиями НРН [21]. В последующем установлена эффективность адьювантной ХТ с включением цисплатина и фторурацила и отмечено положительное влияние такого режима лечения на показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [22, 23].

Научные поиски касались изучения различных комбинаций химиопрепаратов и сопоставления режимов последовательного и параллельного проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) в сравнительном аспекте. Так, изучался ответ опухоли на проведение одного и двух курсов ХТ у взрослых больных с III–IV стадиями заболевания. В первой группе 32 пациентам вводилась ХТ с использованием комбинации платиносодержащего препарата, винкристина, циклофосамида, адриамицина и преднизолона, а во второй — 15 больным при ХТ применяли препарат платины и 5-ФУ. Облучение

Таблица 2. Динамика объема опухоли после первого и второго курсов химиотерапии

Вид химиотерапии	1 курс (до начала ЛТ)				2 курса ПХТ + 40 Гр			
	Эффективность, %							
	ПЭ	>50%	<50%	БЭ	ПЭ	>50%	<50%	БЭ
1-я группа (n=32)	-	21,8	18,7	59,5	18,7	34,4	6,2	43,6
2-я группа (n=15)	-	20	26,6	53,4	20,0	26,6	6,7	46,7

Примечание. ЛТ — лучевая терапия, ПХТ — полихимиотерапия, ПЭ — полный эффект, ЧЭ — частичный эффект.

носоглотки проводилось до СОД 40 Гр, затем второй аналогичный курс ХТ и ЛТ продолжался до 70 Гр [19] (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные показывают, что сокращение объема опухоли >50% после первого курса ХТ удалось достичь у 20–21,8% пациентов, полного ответа после проведения ХТ и ЛТ 40 Гр — у 18,7–20,0% в обеих группах независимо от использованной комбинации химиопрепаратов. Сроки наблюдения за пациентами колебались от 1 года до 5 лет. Отдаленные рецидивы заболевания выявлены у 12,5% первой группы и у 6,6% — второй ($p=0,54$). В то время как пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в 1-й (85 и 63% соответственно) и 2-й (83 и 56% соответственно) группах не различалась ($p>0,05$). Учитывая отсутствие значимой разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости, проблема поиска наиболее эффективной схемы ХТ в отношении профилактики отдаленных метастазов и рецидивов оставалась нерешенной.

Проводился анализ влияния на результаты лечения дополнительных к ЛТ трех курсов ХТ препаратами адриамицин, метотрексат, циклофосфан, винбластин у 98 взрослых пациентов, в том числе в неоадьювантном у 15 и адьювантном у 18 пациентов режимах. Остальные 65 больных получали только ЛТ в стандартном (у 28) и гиперфракционном (у 37) режимах [12]. Сопоставление результатов в этих четырех группах представлено в табл. 3.

Показано, что комбинация ЛТ с адьювантной ХТ оказалась более эффективной в отношении показателя общей выживаемости. Местные рецидивы возникали в данной группе несколько чаще (34%), по сравнению с пациентами, у которых применялась неоадьювантная ХТ (22%); $p=0,447$. При этом показатели пятилетней общей выживаемости у больных всех четырех групп (от 47 до 61%) существенно не различались ($p>0,05$). Не выявлено различий и в частоте местных рецидивов при разных режимах фракционирования ЛТ ($p>0,05$). Возможно, что противоречивые результаты этого исследования обусловлены недостаточной эффективностью выбранной комбинации ХТ, а также небольшим числом пациентов в группах.

Полученные результаты проведения адьювантной ХТ у пациентов с полной регрессией опухоли после завершения ЛТ, по данным различных авторов, оказались неоднозначными. Так, не отмечено существенных преимуществ при использовании 6 курсов ХТ препаратами винкристин, циклофосфан, адриамицин [24], хотя другие авторы отмечали улучшение показателей пятилетней общей выживаемости после последовательно проведенной ЛТ и ХТ [25].

Изучение результатов проведенных исследований эффективности различных комбинаций ХТ у взрослых пациентов показало, что большинство схем содержали препараты платины. Так, в исследовании D. Chua и соавт. [26] установлено, что добавление комбинации цисплатина с эпирубицином

Таблица 3. Результаты лучевой терапии и адьювантных и неоадьювантных режимов химиолучевой терапии

Методы лечения	Число больных	Результаты лечения, %				
		ПЭ	Локарегионарный рецидив	Отдаленные метастазы		Пятилетняя общая выживаемость
				Всего	При ПЭ	
ХТ + ЛТ (неоадьювантная ХТ)	15	78	22	31	27	47
ЛТ + ХТ (адьювантная ХТ)	18	86	34	24	5	57
ЛТ 2 Гр 5 нед (стандартный режим)	28	89	32	18	Нет данных	53,6
ЛТ 1 Гр 3 раза/день (режим гиперфракционирования)	37	84	32,2	24	Нет данных	61

Примечание. ПЭ — полный эффект, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия.

к ЛТ, по сравнению с проведением только ЛТ, улучшало показатели трехлетней безрецидивной выживаемости с 46 до 58%. В подгруппе пациентов с размерами метастазов в регионарных лимфатических узлах >6 см (N_3) возросла как трехлетняя общая — с 37 до 73%, так и безрецидивная выживаемость — с 28 до 63% [26].

Хорошие результаты получены при комбинации цисплатина с противоопухолевыми антибиотиками, антагонистами фторпиримидина, таксанами и антиметаболитами [20]. Так, при использовании комбинации цисплатина и 5-ФУ у взрослых пациентов с III и IV стадиями НРН отмечен рост показателей трехлетней безрецидивной выживаемости до 87,7 и 51,9% соответственно [27]. Аналогичные результаты представлены и в других работах [28, 29]. В настоящее время в большинстве лечебных протоколов используются неoadъювантные режимы ХТ, включающие в себя цисплатин и 5-ФУ.

На основании результатов, полученных при лечении взрослых пациентов, разрабатывались и схемы лечения детей с НРН. Анализ терапевтических подходов к лечению 59 пациентов детского возраста за период с 1961 по 2004 г. представлен в исследованиях госпиталя Святого Иуды Фаддея (St. Jude Children's Research Hospital, США). Установлено, что улучшение результатов лечения НРН связано с использованием платиносодержащих схем ХТ и высокими дозами облучения. Режимы ХТ включали цисплатин, циклофосфамид и метотрексат, вводимые как до, так и после ЛТ. Такие комбинированные подходы позволили повысить пятилетнюю общую выживаемость до 60–70% [30]. Несмотря на сравнительно небольшие группы пациентов, каждое исследование оформлялось соответствующим лечебным протоколом и сопровождалось последующим анализом полученных результатов. В протоколе NPC-77 у 18 детей проводилась ЛТ с последующим введением циклофосфамида в течение года. Протоколы 85N2, NPC-1, NPTP-CRT-PF включали неoadъювантную ХТ в различных комбинациях для пациентов с III–IV стадиями НРН. Пациентам с T_1N_0 и T_2N_0 проводилась ЛТ в самостоятельном варианте. В протоколе NPC-1 (16 детей с III–IV стадиями НРН, 1990–1994 гг.) изучалась эффективность 4 курсов ХТ препаратами цисплатин, метотрексат, 5-ФУ и лейковорин с последующей ЛТ в СОД 60–74 Гр. Эффективность ХТ оценивали по числу положительных (полных и частичных) ответов. При проведении лекарственного лечения эффект достигнут у 93,7% пациентов, при этом четырехлетняя общая и безрецидивная выживаемость составила 77 и 75% соответственно. Рецидивы выявлены у 4 пациентов, в том числе у 2 из них в сроки 3,3 и 3,7 года после лечения. По мнению авторов, повышение эффективности лечения связано с применением 5-ФУ и лейковорина. Лейковорин способствует формированию тройного комплекса флуороредоксиуредин-монофосфата с тимидилатсинтетазой и фолат-коэнзимами,

активирующими действие 5-ФУ. Однако добавление в схемы ХТ метотрексата и лейковорина повысило и токсичность терапии, наблюдаемую у 2/3 детей, с преобладанием гематологической токсичности и стоматитов III–IV степени у 69 и 63% пациентов соответственно. Отдаленные последствия ХЛТ включали в себя ксеростомию, тугоухость и фиброзные изменения в области облучения шеи [31]. В исследовании NPTP-CRT-PF изучались токсичность и эффективность использования комбинации цисплатина и 5-ФУ.

В целом за время проведения исследований (1961–2004 гг.) пролечены 53 ребенка, чаще всего с распространенными III–IV стадиями заболевания — 50 (94,3%). После окончания специального лечения при среднем периоде наблюдения 16,5 лет жив 31 (58,5%) пациент. За период наблюдения локальные рецидивы возникли в 8,5% случаев, а отдаленные метастазы — в 25,4%. Двое детей с отдаленными метастазами умерли в связи с дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса. Показатели 5- и 15-летней общей выживаемости составили $71,2 \pm 5,9$ и $67,2 \pm 7,5\%$, а безрецидивной — $69,5 \pm 6,0$ и $63,5 \pm 7,8\%$ соответственно [30].

При лекарственном лечении НРН у детей в Англии использовались иные схемы. Так, «Манчестерский режим» ХТ включал доксорубин, метотрексат и циклофосфамид в дозе 12 г/м^2 . В исследование вошли 18 пациентов, 9 из которых проводилась ЛТ с последующей ПХТ, а остальным — только ЛТ [32]. Результаты лечения в группе пациентов с адъювантной ПХТ не превысили уровней общей и безрецидивной выживаемости, полученных при проведении режимов без использования высоких доз циклофосфамида.

Одновременно в Германии у 68 пациентов изучалась эффективность протокола NPC-91-GPON. При локализованных стадиях проводилась ЛТ с одновременным введением цисплатина. У больных с распространенными стадиями выполнялись 3 курса неoadъювантной ХТ препаратами метотрексат, цисплатин, 5-ФУ и лейковорин с последующей ЛТ в СОД 59 Гр на первичную опухоль и 45 Гр на регионарные лимфатические узлы. По завершении облучения добавляли шестимесячный курс терапии интерфероном β (β -ИФ). Во время лечения отмечены осложнения в виде мукозитов III–IV степени, потребовавшие проведения парентерального питания у 46% детей. Выраженная токсичность ХТ явилась основанием для последующей редукции дозы метотрексата у 30% пациентов. Показатели общей и безрецидивной выживаемости детей через 9 лет составили 95 и 91% соответственно. Существенным отличием этого подхода явилось проведение поддерживающей терапии β -ИФ, что положительно сказалось на результатах лечения.

В протоколе NPC-2003 метотрексат исключили из программы лечения, а цисплатин стали вводить

во время проведения ЛТ, при этом снизив СОД до 54 Гр у больных с полным ответом после индукционной ХТ. Результаты общей и безрецидивной выживаемости, оцененные через 30 и 52 мес, составили 97 и 92; 93 и 92% соответственно [33].

Оценка эффективности поддерживающей терапии β-ИФ была целью исследований NPC-93 и NPC-2001, и основанием этому явились данные о эффективности β-ИФ у 10–15% пациентов с рецидивами НРН [34, 35].

В исследованиях NPC-91-GPON и NPC-2003-GPON/DCOG определена стратегия проведения такого лечения. В 1-ю группу вошли пациенты с локализованными I–II стадиями, которым назначалась только ЛТ с последующим введением β-ИФ. Различия между двумя протоколами состояли в использовании комбинаций ХТ для пациентов с распространенными стадиями НРН. У пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода (III–IV стадии) в протоколе NPC-91-GPON использовали схему ХТ из 4 компонентов в отличие от трехкомпонентной, примененной в NPC-2003-GPON/DCOG. При трехкомпонентной схеме применяли 3 курса ХТ цисплатином в дозе 100 мг/м² в 1-й день, 5-ФУ — 1000 мг/м² со 2-го по 6-й дни и лейковорином — 25 мг/м² каждые 6 ч с 1-го по 6-й дни. На втором этапе проводилась комбинация ХТ и ЛТ в СОД 54–59,4 Гр, и доза облучения зависела от ответа опухоли на индукционные курсы ХТ. Во время проведения ЛТ вводился цисплатин в дозе 20 мг/м² с 1-го по 3-й день на 1-й и 4–5-й неделях облучения [36]. По окончании ЛТ больным назначалась иммунотерапия ИФ-β-1а. Графический дизайн этого протокола представлен на рис.

В результате выполнения этого протокола у 45 детей пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 95,5%, а общая и бессобытийная, оцененные в 2,5-летний срок наблюдения, — 97,1 и 92,4% соответственно. Высокие показатели выживаемости были достигнуты при местнораспространенных стадиях, но результаты лечения

при выявлении рецидива опухоли и отдаленных метастазов оставались крайне низкими [35, 36].

В настоящее время открыт протокол NPC-2016, основными задачами которого являются изучение серологических маркеров ЭБВ, обнаружение ДНК ЭБВ до начала проведения специального лечения, исследование вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с отдаленными метастазами и рецидивами, а также анализ генетических мутаций. Также продолжается активное изучение роли магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии на этапах диагностики и лечения.

Обобщая полученные данные о современных тенденциях комбинированного лечения детей с раком носоглотки, признана эффективность комбинации цисплатина и ЛТ для достижения максимального ответа первичной опухоли. Такой подход применяется при лечении локализованных стадий. При распространенных стадиях часто применяется многокомпонентный режим ХТ с использованием цисплатина, 5-ФУ и лейковорина, при этом комбинация цисплатина и 5-ФУ предшествует этапу ЛТ и признана самой эффективной. Проведение ЛТ сопровождается введением цисплатина. Принимая во внимание убедительные положительные результаты, полученные в протоколах NPC-91-GPON и NPC-2003-GPON/DCOG, лечение дополнительно длительным курсом иммунотерапии ИФ-β-1а. Учитывая высокую стоимость препаратов интерферона, продолжают дальнейшие поиски лекарственных агентов, эффективных в отношении клеток НРН. Вероятными кандидатами выступают химиопрепараты из группы таксанов, показавшие высокую эффективность при лечении эпителиальных опухолей головы и шеи у взрослых.

Подтверждение высокой эффективности доцетаксела получено в результате рандомизированного исследования в Китае с участием 276 взрослых пациентов с впервые выявленным раком носоглотки [37]. Проводилось сравнение

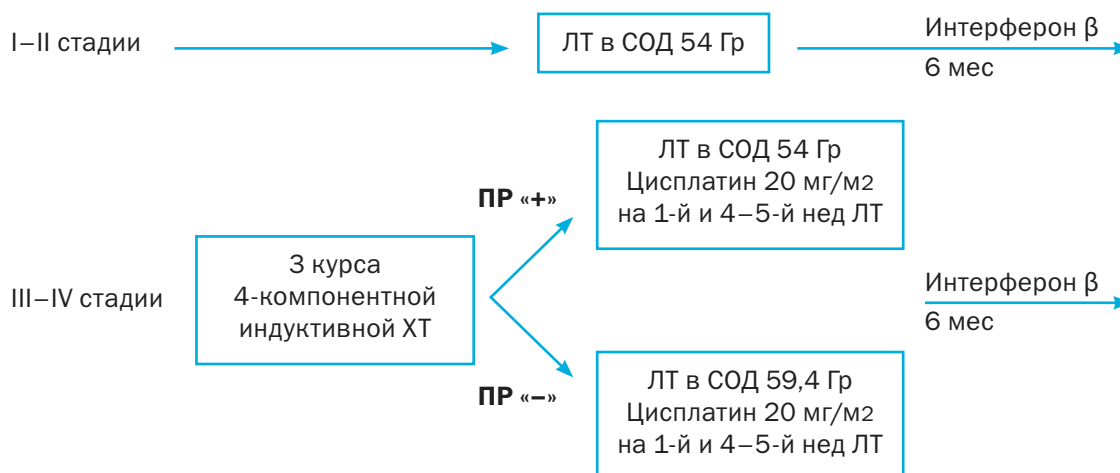


Рис. Дизайн протокола лечения недифференцированного рака носоглотки у детей NPC-2003-GPON/DCOG.

Примечание. ПР «+» — достижение полной резорбции опухоли, ПР «-» — сохранение признаков опухоли. ХТ/ЛТ — химио-лучевая терапия.

эффективности и токсичности трех курсов ХТ в двух режимах — цисплатин по $75 \text{ мг/м}^2 \times 1 \text{ день} + 5\text{-ФУ } 600 \text{ мг/м}^2$ в сутки в 24-часовой инфузии $\times 4$ дня (1-я группа) и цисплатин $75 \text{ мг/м}^2 \times 1 \text{ день} + 5\text{-ФУ } 600 \text{ мг/м}^2$ в сутки в 24-часовой инфузии в течение 4 дней + доцетаксел $75 \text{ мг/м}^2 \times 1 \text{ день}$ (2-я группа). В последующем проводилась ЛТ в СОД 69–70,4 Гр на носоглотку и 63–67,2 Гр на регионарные лимфатические узлы, на фоне которой вводился цисплатин в дозе $30 \text{ мг/м}^2 \times 3$ раза/нед с интервалом 3 нед. Установлено, что переносимость и эффективность химиотерапии была выше в 1-й группе, но трехлетняя выживаемость без прогрессии не различалась между группами — 84,5% в 1-й и 77,9% во 2-й. Отмечена лишь тенденция к увеличению периода беспрогрессивной выживаемости при добавлении доцетаксела [37].

Для изучения влияния доцетаксела у 75 детей проведена II фаза клинических испытаний протокола NCT00565448: 50 пациентов вошли в 1-ю и 25 — во 2-ю группу. Существенных различий в распределении по стадиям между группами не выявлено. В каждой группе проводились по 3 курса неoadъювантной ХТ: доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день, цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день и 5-ФУ 750 мг/м^2 в сутки с 1-го по 4-й дни (в 1-й группе) и цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день и 5-ФУ 1000 мг/м^2 в сутки с 1-го по 4-й дни (во 2-й). Всем пациентам проведена ЛТ в режиме IMRT, на фоне которой вводился цисплатин 100 мг/м^2 на 10, 13 и 16-й недели лечения. Частичная регрессия опухоли достигнута в 76% случаев в 1-й и в 80% — во 2-й группе. Больные наблюдались в среднем 3,3 года. Степень токсичности не различалась в обеих группах, как и трехлетняя общая выживаемость, которая составила 85,7% в 1-й группе и 76% — во 2-й. Авторами не показано преимуществ добавления доцетаксела к терапии цисплатином и 5-ФУ.

Таксаны на сегодняшний день используются для лечения рецидивов НРН и как препараты второй линии — у больных с плохим ответом опухоли после стандартной ХТ [38].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение при НРН в основном ограничено проведением биопсии. Радикальное удаление пораженных лимфатических узлов на шее рекомендовано только при условии полной регрессии опухоли в носоглотке и сохранении признаков метастазов в лимфатических узлах. Хирургическое лечение также проводится при рецидиве метастазов в лимфатическом коллекторе шеи [5, 11].

ОСЛОЖНЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА НОСОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Осложнения, возникающие в ходе и после завершения лечения, связаны с побочным действием

ХТ и облучения. Показано, что введение цисплатина не сопровождается выраженной гематологической токсичностью, в то время как использование циклофосамида, антрациклиновых антибиотиков и 5-ФУ способствует повышению этой токсичности до III–IV степени. Вероятность развития почечной недостаточности повышается при использовании цисплатина и циклофосфана. Проведение ХТ в «Манчестерском режиме» (доксорубин, метотрексат и высокие дозы циклофосамида — 12 г/м^2) привело к нарушению фертильности у мальчиков и риску развития кардиотоксичности [32].

Мукозиты развиваются как на фоне введения 5-ФУ и метотрексата, так и во время проведения только ЛТ. Предпосылкой возникновения мукозита служит ксеростомия, возникающая на фоне ЛТ у 94,8% больных и сохраняющаяся на протяжении длительного времени после завершения лечения. К местным осложнениям относятся также развитие фиброзных изменений мягких тканей шеи, тризм жевательной мускулатуры, нарушение подвижности языка и мягкого неба. Отдаленные последствия лечения связаны с нарушением фертильности как вследствие введения высоких доз циклофосамида, так и из-за гормональных нарушений — гипотиреоза, дефицита фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. На качество жизни излеченного больного отрицательно влияют дефицит гормона роста и постлучевая энцефалопатия. Тугоухость и шум в ушах часто наблюдались при введении цисплатина — у 52,6% пациентов. Дисфункция слуховых труб, обусловленная как локализацией первичной опухоли, так и проведением ЛТ, включающая в зону облучения среднее ухо, тоже способствует нарушению слуха. Для снижения риска ототоксичности используется амифостин, который хорошо зарекомендовал себя у взрослых пациентов [39]. Однако в протоколах лечения детей результаты применения амифостина отсутствуют. Развитие осложнений существенно зависит от СОД и методики проведения ЛТ. Частота развития отдаленных осложнений в зависимости от подведенной СОД представлена в табл. 4 [39].

Как видно из представленных в табл. 4 данных, использование СОД ≥ 66 Гр значительно увеличивает частоту осложнений, таких как ксеростомия, фиброз мягких тканей шеи, тугоухость и тризм жевательной мускулатуры. Снижение СОД ≤ 66 Гр, подводимой к первичной опухоли, и трехмерное моделирование при планировании облучения позволяет снизить риск развития ксеростомии и тризма.

Показано, что при переходе от двухмерного к трехмерному планированию ЛТ прослеживается тенденция к улучшению ее переносимости, что выражается снижением частоты ксеростомий, тризма жевательной мускулатуры, степени тугоухости и гипотиреоза [8]. Для дальнейшего уменьшения частоты развития тяжелых отдаленных последствий со стороны окружающих тканей и критических

Таблица 4. Влияние СОД облучения первичной опухоли на развитие отдаленных осложнений [39]

Осложнения	Число больных, (%)	СОД облучения, Гр		p
		≤66 (n=41)	>66 (n=107)	
		Число больных (%)		
Ксеростомия	75 (50,7)	12 (29,3)	63 (58,9)	0,001
Фиброз мягких тканей шеи	38 (25,7)	3 (7,3)	35 (32,7)	0,002
Шум в ушах/тугоухость	35 (23,6)	3 (7,3)	32 (29,9)	0,004
Тризм	16 (10,8)	1 (2,4)	15 (14)	0,048
Нарушение подвижности мягкого неба и языка	9 (6,1)	-	9 (8,4)	0,055
Постлучевая энцефалопатия	8 (5,4)	-	8 (7,5)	0,072
Кариес	3 (2,0)	-	3 (2,8)	0,375
Дефицит ЛТГ и ФСГ	3 (2,0)	-	3 (2,8)	0,375
Гипотиреоз	2 (1,4)	-	2 (1,9)	0,521
Фиброз легких	2 (1,4)	-	2 (1,9)	0,521
Дефицит гормона роста	2 (1,4)	-	2 (1,9)	0,521
Вторые опухоли	1 (0,7)	-	1 (0,9)	0,723

Примечание. ЛТГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

108

органов при ЛТ применяются локальные поля непосредственно на остаточную опухоль, как в германском протоколе NPC-2003-GPON/DCOG.

Итогом проведения современных лечебных протоколов является увеличение показателей общей выживаемости. При этом существует риск развития осложнений, в том числе и вторых опухолей, который повышен у пациентов до 12 лет (68%) по сравнению с детьми старшего возраста (54%) [39]. Хотя из-за редкости НРН у детей случаи выявления вторых опухолей единичны. Так, в Бостоне (США) за 43-летний период наблюдения за 148 пациентами после перенесенного в детстве НРН отмечено лишь 5 случаев выявления вторых опухолей. Подобные наблюдения обусловлены не только генетическими особенностями, но и факторами окружающей среды, в том числе латентной ЭБВ-инфекцией, а, возможно, и эпигенетическим влиянием ЭБВ [8].

На основании данных канцер-регистра Швеции (1961–2009 гг.) прослежен анамнез 1211 пациентов, перенесших рак носоглотки, и их 9157 родственников первого и второго поколения. В первом поколении отмечен повышенный риск развития рака гортани, предстательной, щитовидной и слюнных желез и относительно низкий риск в двух поколениях колоректального рака [40].

Важной причиной развития вторых опухолей считается использование двухмерной техники планирования и СОД ЛТ. Так, среди 158 детей с НРН моложе 20 лет вторые опухоли выявлены в 3,8% случаев [8].

Проведенный анализ осложнений и отдаленных последствий лечения детей с НРН показал значимое влияние СОД и методики ЛТ на местные ткани, выражающееся развитием мукозитов и ксеростомии, а также отдаленных проявлений вплоть

до образования вторых опухолей. Следует помнить, что на развитие тугоухости влияет и широко используемый и высокоэффективный в отношении НРН цисплатин. Однако на современном этапе комбинация цисплатина и 5-ФУ является не только наиболее эффективной в отношении НРН, но и наименее токсичной по сравнению с другими схемами. Активно ведутся поиски других лекарств, которые будут способствовать дальнейшему снижению токсичности.

Необходимо учитывать опыт использования амифостина для предотвращения тугоухости и снижения степени ксеростомии у взрослых пациентов, не нашедшего пока широкого распространения в детской онкологии. В целом, дальнейшие поиски необходимо вести в направлении разработки менее токсичных химиопрепаратов, использования современных методик ЛТ и изучения действия лекарств, направленных на защиту как местных тканей, так и наиболее уязвимых органов и систем ребенка.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Анализ представленных материалов свидетельствует о развитии терапевтических стратегий для детей с НРН параллельно и в тесной связи с усовершенствованием лечебных подходов у пациентов взрослого возраста. Несмотря на активное использование научных протоколов у детей, число включенных в них пациентов значительно меньше, чем у взрослых. Такое небольшое число детей в каждом из исследований не позволяет решать некоторые задачи, т.к. затрудняет интерпретацию полученных данных и ведет к потере значимости результатов. Остается нерешенным вопрос о лечении детей с распространенными стадиями заболева-

ния, часто представленных гетерогенной группой, а также пациентов с рецидивами НРН. Таргетные препараты редко используются при солидных опухолях у детей, и их применение при НРН также представлено в виде описания отдельных случаев, преимущественно у подростков. Несмотря на доказанную эффективность иммунотерапии, высокая стоимость интерферонов препятствует их включению в протоколы лечения. Хотя предполагаемая длительность иммунотерапии при раке носоглотки составляет 6 мес, в литературе отсутствуют данные об отдаленных последствиях такого лечения, его влиянии на органы и системы растущего детского организма. Следует отметить продолжающийся поиск иных иммунных стратегий, например введение активированных Т-лимфоцитов, которые пока носят характер единичных сообщений. Остается неизученным вопрос и о сравнительной эффективности различных вариантов иммунотерапии.

Успехи комбинированной терапии детей, больных НРН, выражаются в увеличении сроков общей и безрецидивной выживаемости. Длительность периода до развития второй опухоли указывает на необходимость пожизненного диспансерного наблюдения, поэтому актуальной становится задача изучения отдаленных результатов лечения детей не только с позиции влияния лечения на качество жизни пациента, но и долгосрочного онкологического прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение особенностей течения НРН у детей. Повышение информированности педиатров и детских онкологов относительно современной диагностики НРН позитивно отразится на раннем выявлении заболевания и в конечном итоге будет способствовать увеличению числа выживших пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова, И.В. Глеков — концепция;

Т.В. Горбунова, Р.В. Шишков, Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али — сбор данных;

В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, Т.В. Горбунова, Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али — коллекция данных; Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, Т.В. Горбунова — написание;

Н.В. Сусулёва, И.В. Глеков — критические замечания, коррекция;

В.Г. Поляков — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова И.С. *Диагностика и дифференциальная диагностика злокачественных опухолей носоглотки у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: 1994. — 16 с. [Makarova IS. *Diagnostika i differentsial'naya diagnostika zlokachestvennykh opukholej nosoglotki u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 1994. 16 p. (In Russ).]
2. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(8):587–593.
3. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения // *Практическая онкология*. — 2003. — Т.4. — №1 — С. 38–44. [Chuprik-Malinovskaya TP. Rak nosoglotki: voprosy diagnostiki i lecheniya. *Prakticheskaya onkologiya*. 2003;4(1):38–44. (In Russ).]
4. Liang ZG, Chen XQ, Niu ZJ, et al. Recommendations for updating T and N staging systems for nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168470. doi: 10.1371/journal.pone.0168470.
5. Jenkin RD, Anderson JR, Jereb B, et al. Nasopharyngeal carcinoma — a retrospective review of patients less than thirty years of age: a report of Children's Cancer Study Group. *Cancer*. 1981;47(2):360–366. doi: 10.1002/1097-0142(19810115)47:2<360::aid-cncr2820470225>3.0.co;2-3.
6. Lombardi F, Gasparini M, Gianni C, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10(3):243–250. doi: 10.1002/mpo.2950100304.
7. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2016;122(4):546–558. doi: 10.1002/cncr.29795.
8. Liu W, Tang Y, Gao L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents - a single institution experience of 158 patients. *Radiat Oncol*. 2014;9:274. doi: 10.1186/s13014-014-0274-7.
9. Casanova M, Bisogno G, Gandola L, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer*. 2012;118(10):2718–2725. doi: 10.1002/cncr.26528.
10. Дурнов Л.А., Кручинина И.Л., Поляков В.Г., Ясонов А.В. Лимфоэпителиома Шминке у детей // *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. — 1979. — №2 — С. 53–57. [Durnov LA, Kruchinina IL, Polyakov VG, Yasonov AV. Limfoepitelioma Shminke u detei. *Zh Ushn Nos Gorl Bolezn*. 1979;(2):53–57. (In Russ).]
11. Гальперин Э.К., Констайн Л.С., Тарбел Н. Дж., Кан Л.Е. *Лучевая терапия в детской онкологии*. — М.: Медицина; 1999. — С. 531–537. [Gal'perin EK,

- Konstain LS, Tarbel NDzh, Kan LE. *Luchevaya terapiya v detskoj onkologii*. Moscow: Meditsina; 1999. pp. 531–537. (In Russ.)
12. Антонив В.Ф., Исмагулова Э.К. Современные возможности и перспективы лечения больных раком носоглотки // *Российская оториноларингология*. — 2005. — №2 — С. 35–37. [Antoniv VF, Ismagulova EK. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy lecheniya bol'nykh rakom nosoglotki. *Russian otorhinolaryngology*. 2005;(2):35–37. (In Russ.)]
 13. Gasparini M, Lombardi F, Rottoli L, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in stage T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma in children. *J Clin Oncol*. 1988;6(3):491–494. doi: 10.1200/JCO.1988.6.3.491.
 14. Qin DX, Hu YH, Yan JH, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer*. 1988;61(6):1117–1124. doi: 10.1002/1097-0142(19880315)61:6<1117::aid-cncr2820610611>3.0.co;2-j.
 15. Pao WJ, Hustu HO, Douglass EC, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma: long term follow-up of 29 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(2):299–305. doi: 10.1016/0360-3016(89)90443-4.
 16. Orbach D, Brisse H, Helfre S, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):849–853. doi: 10.1002/pbc.21372.
 17. Tao CJ, Liu X, Tang LL, et al. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2013;32(10):525–532. doi: 10.5732/cjc.013.10124.
 18. Поляков В.Г. *Недифференцированный рак носоглотки* / Под общ. ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. — М.: РЛС; 2005. — С. 729–731. [Polyakov VG. *Nedifferentsirovannyi rak nosoglotki*. Ed by M.I. Davydov, G.L. Vyshkovsky. Moscow: RLS; 2005. pp. 729–731. (In Russ.)]
 19. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Матякин Е.Г., и др. Сравнительная оценка вариантов комплексного лечения недифференцированного местнораспространенного рака носоглотки // *Вопросы онкологии*. — 2004. — Т.50. — №6 — С. 701–705. [Alieva SB, Tkachev SI, Matyakin YeG, et al. A comparison of two modalities of complex chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Problems in oncology*. 2004;50(6):701–705. (In Russ.)]
 20. *Противоопухолевая химиотерапия. Руководство* / Под ред. Р.Т. Скила. Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 1032 с. [*Protivoopukhlevaya khimioterapiya*. Rukovodstvo. Ed by R.T. Skil. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1032 p. (In Russ.)]
 21. Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control*. 2002;9(5):387–399. doi: 10.1177/107327480200900504.
 22. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6730–6738. doi: 10.1200/JCO.2005.16.790.
 23. Lee AW. Overview of clinical trials for nasopharyngeal carcinoma (in the English literature). *Chin J Cancer*. 2010;29(8):709–714. doi: 10.5732/cjc.010.10019.
 24. Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer*. 2013;119(12):2230–2238. doi: 10.1002/cncr.28049.
 25. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol*. 1988;6(9):1401–1410. doi: 10.1200/JCO.1988.6.9.1401.
 26. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group; Chua DT, Sham JS, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with loco regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1998;83(11):2270–2283. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981201)83:11<2270::aid-cncr6>3.0.co;2-t.
 27. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1323–1330. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00779-3.
 28. Lin HX, Hua YJ, Chen QY, et al. Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2013;32(9):502–511. doi: 10.5732/cjc.013.10004.
 29. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez CA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil, with or without leucovorin, for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Infus Chemother*. 1996;6(4):217–220.
 30. Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2011;117(1):197–206. doi: 10.1002/cncr.25376.
 31. Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cispl-

- atin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(4):850–857. doi: 10.1002/cncr.20823.
32. Roper HP, Essex-Cater A, Marsden HB, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 1986;3(2):143–152. doi: 10.3109/08880018609031210.
 33. Mertens R, Granzen B, Lassay L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie. *Cancer*. 1997;80(5):951–959. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970901)80:5<951::aid-cncr18>3.0.co;2-v.
 34. Treuner J, Niethammer D, Dannecker G, et al. Successful treatment of nasopharyngeal carcinoma with interferon. *Lancet*. 1980;1(8172):817–818. doi: 10.1016/S0140-6736(80)91308-2.
 35. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer*. 2012;118(19):4892–4900. doi: 10.1002/cncr.27395.
 36. Kontny U, Franzen S, Behrends U, et al. Diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents — Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr*. 2016;228(3):105–112. doi: 10.1055/s-0041-111180.
 37. Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. *Oncotarget*. 2016;7(18):25576–25584. doi: 10.18632/oncotarget.8226.
 38. Casanova M, Ozyar E, Patte C, et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(2):289–298. doi: 10.1007/s00280-015-2933-2.
 39. Lu S, Chang H, Sun X, et al. Long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma in 148 children and adolescents. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3445. doi: 10.1097/MD.0000000000003445.
 40. Liu Z, Fang F, Chang ET, Ye W. Cancer risk in the relatives of patients with nasopharyngeal carcinoma—a register-based cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2015;112(11):1827–1831. doi: 10.1038/bjc.2015.140.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru, **SPIN-код:** 9740-368, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, аспирант кафедры детской онкологии ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, **e-mail:** dr.galal@mail.ru

Глеков Игорь Викторович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лучевой диагностики и лучевой терапии НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

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

Сусулёва Наталья Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

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

Шишков Руслан Владимирович, доктор медицинских наук, врач детский онколог хирургического отделения № 1 НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

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

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1913

В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, Н.Н. Субботина, А.В. Попа, А.С. Левашов, С.С. Бабелян, В.К. Бояршинов, С.Р. ЗагидуллинаНациональный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

Опыт применения тиофосфамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование

Существующие терапевтические подходы к лечению медуллобластом неблагоприятного прогноза у детей не обеспечивают высокого уровня выживаемости пациентов. Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может улучшить результаты. **Цель исследования** — изучить переносимость и эффективность ВХТ с ауто-ТГСК у детей в возрасте старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска. **Методы.** Мы исследовали применение ВХТ на основе тиофосфамида с ауто-ТГСК у 23 пациентов старшей возрастной группы с медуллобластомой высокого риска, получавших лечение в период с января 2013 по декабрь 2017 г. в НИИ ДОГ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (Москва). На этапе консолидации пациентам планировалось проведение тандемной ВХТ по схеме: тиофосфамид в дозе 300 мг/м² в дни -4, -3 и карбоплатин в дозе 510 мг/м² в дни -4, -3 с последующей ауто-ТГСК. Однако 3 пациентам не удалось провести второй курс ВХТ по причинам тяжелых токсических осложнений. **Результаты.** В результате лечения у 14 (60,9%) пациентов достигнут полный эффект по заболеванию, а у 9 (39,1%) — частичный. Трансплантационная летальность составила 4,6%. По итогам программы лечения достигнут уровень 4-летней выживаемости: общей — 68,9±12,3%, безрецидивной — 69,2±15,6%, бессобытийной — 59±14%. Отмечены худшие результаты у пациентов с диссеминацией опухолевого процесса: 4-летняя безрецидивная выживаемость при M₀ статусе составила 80±8,9%, при распространенном заболевании — 64,3±12%. **Заключение.** Мы считаем, что предложенный режим ВХТ с ауто-ТГСК, имеющий умеренную степень токсичности, может использоваться в лечении пациентов старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска с целью улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: медуллобластома, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тиофосфамид.

(Для цитирования: Дайлидите В.В., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С., Субботина Н.Н., Попа А.В., Левашов А.С., Бабелян С.С., Бояршинов В.К., Загидуллина С.Р. Опыт применения тиофосфамида в режимах высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей старше 3 лет с медуллобластомой высокого риска: ретроспективное когортное исследование. Онкопедиатрия. 2018;5(2):112–119. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1913)

ОБОСНОВАНИЕ

Медуллобластома — наиболее часто встречаемая опухоль центральной нервной системы у детей. За последние 50 лет удалось достичь более 70% 5-летней выживаемости при среднем риске заболевания, что стало результатом комбинированного подхода к тактике лечения, включая как хирургическое удаление опухоли, так и лучевую и полихимиотерапию [1]. В то же время в группе медуллобластомы неблагоприятного прогноза результаты по-прежнему остаются

неудовлетворительными: 5-летняя общая выживаемость составляет 50% [2].

Попытки улучшения выживаемости пациентов с медуллобластомой высокого риска основывались на различных вариациях пре- и постлучевой химиотерапии, а также на эскалации доз цитостатиков. С 90-х годов прошлого века стало появляться все больше исследований по применению химиопрепаратов в высокодозных режимах с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

для определения максимально эффективного и переносимого режима терапии медуллобластомы неблагоприятного прогноза [3]. Основной задачей высокодозной терапии стало преодоление гематоэнцефалического барьера и обеспечение терапевтической концентрации цитостатика в ликворе, что особенно важно в тех случаях, когда локальные методы лечения недоступны или ограничены: диссеминация процесса, большой объем первичной опухоли, не подлежащий тотальному удалению [4].

В настоящем исследовании протокол терапии медуллобластомой высокого риска включает индуктивную полихимиотерапию, лучевую терапию и курсы высокодозной химиотерапии (ВХТ) с ауто-ТГСК на этапе консолидации. Препаратом выбора для использования в режиме кондиционирования стал тиофосфамид, отвечающий основным требованиям к применению высоких доз. Тиофосфамид обладает хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер благодаря своей липофильной структуре, обеспечивая высокую концентрацию активного вещества в спинномозговой жидкости, а также

имеет низкий профиль токсичности, что является важным при эскалации дозы препарата [5].

Целью нашего исследования стало изучение эффективности и переносимости высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с медуллобластомой высокого риска.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с ретроспективным анализом данных.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты старше 3 лет жизни на момент постановки диагноза; стратификация в группу заболевания медуллобластомой высокого риска проводилась при соответствии одному из следующих критериев:

- наличие остаточной опухоли более 1,5 см² (R1 статус);
- наличие диссеминации опухолевого процесса (M+ статус);

Vidmante V. Daylidite, George L. Mentkevich, Igor S. Dolgopolov,
Natalia N. Subbotina, Aleksandr V. Popa, Andrey S. Levashov, Stepan S. Babelyan,
Vasiliy K. Boyarshinov, Svetlana R. Zagidullina

Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

High Dose Thiotepa with Autologous Stem Cell Transplantation in Children over 3 Years with High-Risk Medulloblastoma: Retrospective Cohort Study

Background. Despite current treatment regimens prognosis for high-risk medulloblastoma (MB) is still unfavorable. High dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell transplantation (ASCT) may improve results. **Objective.** Our aim was to evaluate the outcomes in children over 3 years with high-risk MB who underwent high dose chemotherapy with thiotepa and ASCT. **Methods.** We investigated the therapy results in 23 children older than 3 years who received treatment at Russian Cancer Research Centre (Moscow) between January 2013 and December 2017. At consolidation stage they received tandem thiotepa at a dose 300 mg/m² days -4, -3 and carboplatin at a dose 510 mg/m² days -4, -3 followed by ASCT. 3 patients failed to undergo the second HDCT course for severe toxic complications. **Results.** As a result of treatment, 14 patients (60.9%) achieved complete remission, 9 patients (39.2%) had partial response. Treatment mortality rate was 8.6%. The level of 4-year survival was achieved: event-free survival (EFS), overall survival (OS), and disease free survival (DFS) rates were 59%±14%, 68.9%±12.3%, and 69.2%±15.6%, respectively. The worst results were registered in patients with metastatic tumor: 4-year EFS was 64.3%±12% versus patients with M₀ stage - 80%±8.9%. **Conclusion:** Presented intensive treatment with moderate toxicity improves outcomes in poor prognosis patients over 3 years.

Key words: medulloblastoma, stem-cell transplantation, high-dose chemotherapy, thiotepa.

(For citation: Daylidite Vidmante V., Mentkevich George L., Dolgopolov Igor S., Subbotina Natalia N., Popa Aleksandr V., Levashov Andrey S., Babelyan Stepan S., Boyarshinov Vasiliy K., Zagidullina Svetlana R. High Dose Thiotepa with Autologous Stem Cell Transplantation in Children over 3 Years with High-Risk Medulloblastoma: Retrospective Cohort Study. *Onkopediatria*. 2018;5(2):112–119. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1913)

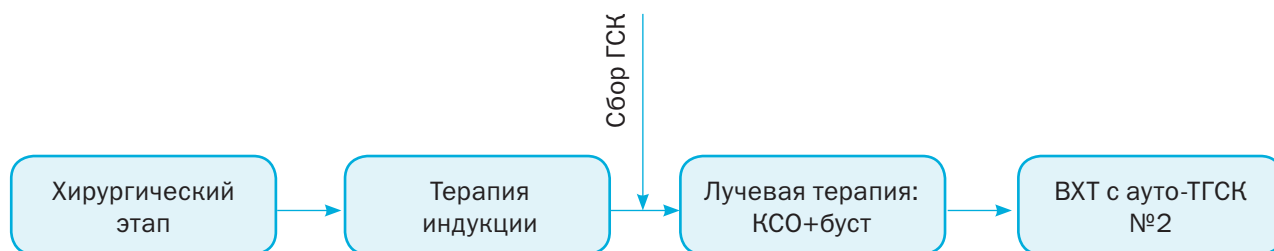


Рис. 1. Схема терапии медуллобластомы высокого риска у детей в возрасте старше 3 лет

Примечание. ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, КСО+буст — краниоспинальное облучение + бустерная доза, ВХТ с ауто-ТГСК — высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

- анапластический гистологический вариант строения опухоли.
Стадирование заболевания проводилось согласно критериям Чанга [6].

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва; далее НИИ ДОГ).

Продолжительность исследования

Ретроспективно проведен анализ 23 случаев заболевания медуллобластомой высокого риска у детей старше 3 лет, получавших лечение в период с января 2013 по декабрь 2017 г. Средний срок наблюдения составил 21,3 (от 1 до 56) мес.

Описание медицинского вмешательства

Стандартной схемой терапии перед этапом ВХТ с ауто-ТГСК для всех пациентов были хирургическое удаление опухоли, проведение индуктивной полихимиотерапии — одного или двух курсов, заготовка гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), риск адаптированная лучевая терапия в объеме краниоспинального облучения (КСО) и локального дооблучения ложа удаленной опухоли (рис. 1).

Лучевая терапия

До 2016 г. объем лучевой терапии включал КСО в дозе 36 Гр и локальное дооблучение ложа уда-

ленной опухоли до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр. Однако с 2016 г. нами была предпринята попытка снижения дозы КСО до 23,4 Гр с сохранением локального этапа облучения до СОД 54 Гр с целью улучшения качества жизни пациентов. Так, 15 (65,2%) пациентам из группы медуллобластомы высокого риска редуцировали дозу КСО, 8 (34,8%) человек получили КСО в стандартной дозе.

Характеристика режима высокодозной химиотерапии

Этап консолидации в программе лечения включал два курса ВХТ на основе тиофосфамида с ауто-ТГСК. Режим кондиционирования проводился в течение 2 дней, включал тиофосфамид в разовой дозе 300 мг/м² в дни -4, -3 в виде двухчасовой внутривенной инфузии и карбоплатин в разовой дозе 510 мг/м² в дни -4, -3 в виде четырехчасовой внутривенной инфузии с последующей ауто-ТГСК в день 0 (рис. 2).

В качестве источника аутологичных ГСК использовался стимулированный костный мозг у 1 (4,4%) пациента, периферические стволовые клетки — у 18 (78,3%), костный мозг в комбинации с периферическими стволовыми клетками — у 4 (17,4%). Средняя клеточность трансплантата на 1 курс ВХТ составила 5,4×10⁶/кг CD34⁺ клеток.

Всего было проведено 43 курса ВХТ 23 пациентам; 3 пациентам не удалось провести тандемную ВХТ с ауто-ТГСК в связи с развившимися осложнениями после первого высокодозного курса: неврологической токсичностью 3-й степени в сочетании с тяжелой инфекционной и гастроинтестиналь-

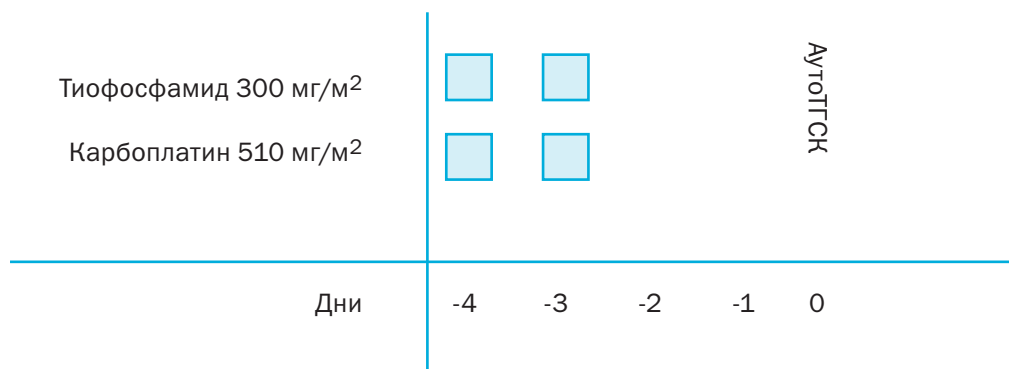


Рис. 2. Режим высокодозной химиотерапии

Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ной токсичностью (у 1), геморрагической и кожной токсичностью 3-й степени (у 1) и длительным периодом тромбоцитопении (тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$ более 40 дней у 1 пациента). Остальные пациенты получили тандемную ВХТ с ауто-ТГКС, средний интервал между курсами составил 37 сут.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Для оценки результатов лечения проводился анализ 4-летней общей выживаемости (ОВ), 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ), 4-летней бессобытийной выживаемости (БСВ). Проведен анализ зависимости уровней выживаемости от степени диссеминации заболевания, влияния дозы КСО на БСВ и БРВ в группе пациентов с распространенной опухолью.

Этическая экспертиза

Не проводилась.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Статистический анализ данных проведен на персональном компьютере с использованием программы «Статистический пакет для социальных наук» SPSS версия 21. Оценка выживаемости выполнена путем построения кривых по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проведено методом long-rank, достоверной считалась разница менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 7,3 года (от 4 до 16 лет). Соотношение по полу — 1/2:8 (34,8%) девочек и 15 (65,2%) мальчиков.

Обязательное хирургическое удаление опухоли было проведено радикально (R_0) в 52,2% случаев ($n=12$), у остальных пациентов (47,8%, $n=11$) присутствовала остаточная опухоль (R_1). У 26,1% ($n=6$) пациентов заболевание было локальным (M_0), наличие опухолевых клеток в ликворе перед программным лечением (M_1) было выявлено у 1 (4,4%) заболевшего, метастатическое поражение гемисфер мозжечка (M_2) — также у 1 (4,4%), а у 15 (65,2%) пациентов диссеминация распространялась на спинной мозг (M_3).

Большинство пациентов имели классический гистологический вариант медуллобластомы ($n=20$, 87%), у 1 (4,4%) пациента диагностирована десмопластическая медуллобластома, у 1 (4,4%) — классическая медуллобластома с участками крупноклеточного строения, у 1 (4,4%) — медулломиобластома. Характеристика исследуемой группы пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

По завершении этапа консолидации у 7 (30,4%) пациентов достигнут полный эффект по заболе-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Характеристика	Число пациентов, n (%)
Средний возраст (границы), лет	7,3 (от 4 до 16)
Степень резекции опухоли: R_0 R_1	12 (52,2) 11 (47,8)
Степень диссеминации процесса: M_0 M_1 M_2 M_3	6 (26,1) 1 (4,4) 1 (4,4) 15 (65,2)
Стадия заболевания: R_0M_+ R_1M_0 R_1M_+ R_0M_0	11 (47,8) 5 (21,7) 6 (26,1) 1 (4,4)
Гистологический вариант опухоли: • десмопластическая • классическая с участками крупноклеточного строения • классическая • медулломиобластома	1 (4,4) 1 (4,4) 20 (87) 1 (4,4)

Примечание. Перед проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток 7 (30,4%) пациентов находились в полной ремиссии заболевания, у 16 (69,6%) достигнут частичный ответ по опухолевому процессу.

ванию, 7 (30,4%) сохранили полную ремиссию. У 9 (39,1%) пациентов сохранялся частичный эффект с продолжающейся положительной динамикой.

При медиане наблюдения 21,3 (от 1 до 56) мес 18 (78,3%) пациентов живы, один в настоящее время получает противорецидивную терапию по поводу позднего диссеминированного рецидива болезни. Двое (8,7%) пациентов погибли от рецидива болезни в сроки 17 и 23 мес от окончания терапии, 1 (4,4%) — спустя 14 мес после окончания лечения от отсроченной неврологической токсичности в виде некроза вещества головного мозга; у 2 (8,7%) пациентов развились летальные инфекционные осложнения (сепсис) в сроки 0,9 и 1,5 мес от второй ауто-ТКМ. Структура событий представлена в табл. 2.

По итогам программы лечения 4-летняя ОВ составила $68,9 \pm 12,3\%$, 4-летняя БРВ — $69,2 \pm 15,6\%$, 4-летняя БСВ — $59 \pm 14\%$ (рис. 3–5).

При анализе данных была отмечена тенденция к уменьшению 4-летней БРВ в зависимости от диссеминации процесса: для пациентов с M_0 статусом 4-летняя БРВ составила $80 \pm 8,9\%$, для пациентов с распространенной болезнью ($M+$ статус) — $64,3 \pm 12\%$ ($p=0,15$) (рис. 6).

С учетом сохранения неблагоприятного прогноза в группе пациентов с диссеминацией процесса проведена оценка влияния дозы КСО на выживаемость. Отмечено, что КСО в полной дозе 36 Гр уменьшает 4-летнюю БСВ с $68,2 \pm 20,7$ до

Таблица 2. Структура событий в исследуемой группе пациентов

№	Статус перед ВХТ	Характер ответа на терапию	Событие	Статус	Время события от ауто-ТКМ, мес	Характер рецидива
1	R ₁ M ₃	Полный	Рецидив	Погиб	17	Поздний локальный
2	R ₁ M ₀	Частичный	Рецидив	Погиб	23	Поздний локальный
3	R ₀ M ₃	Полный	Рецидив	Жив	32	Поздний диссеминированный
4	R ₀ M ₂	Полный	Летальная токсичность (сепсис)	Погиб	0,9	-
5	R ₀ M ₃	Полный	Летальная токсичность (сепсис)	Погиб	1,5	-
6	R ₀ M ₃	Частичный	Летальная токсичность (некроз белого вещества головного мозга)	Погиб	14	-

Примечание. ВХТ — высокодозная химиотерапия, ауто-ТКМ — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

116

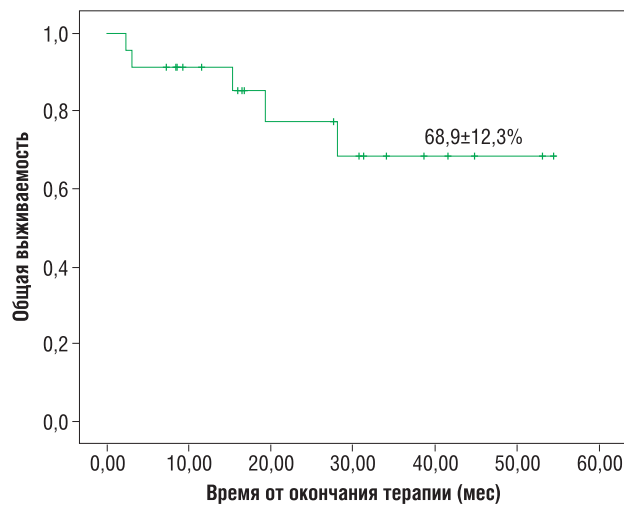


Рис. 3. Четырехлетняя общая выживаемость для всей группы пациентов

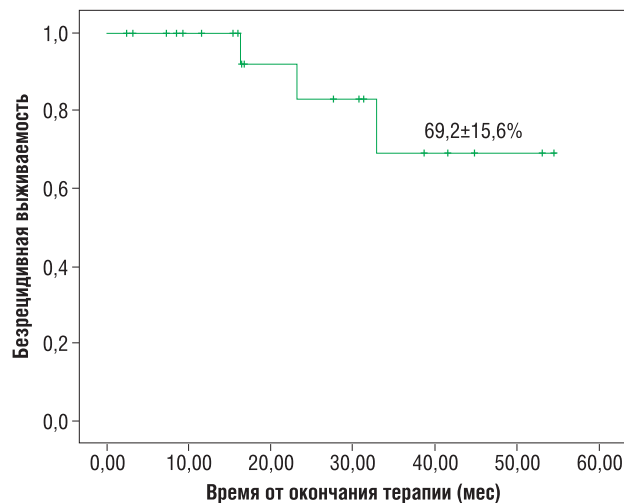


Рис. 4. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость для всей группы пациентов

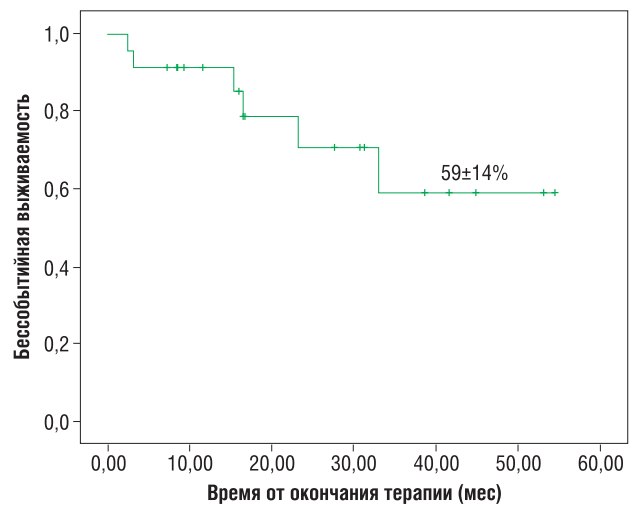


Рис. 5. Четырехлетняя бессобытийная выживаемость для всей группы пациентов

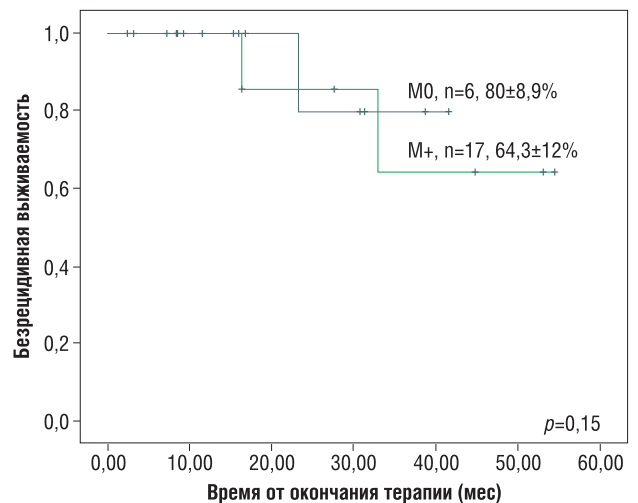


Рис. 6. Сравнение четырехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов при наличии и отсутствии диссеминации опухолевого процесса

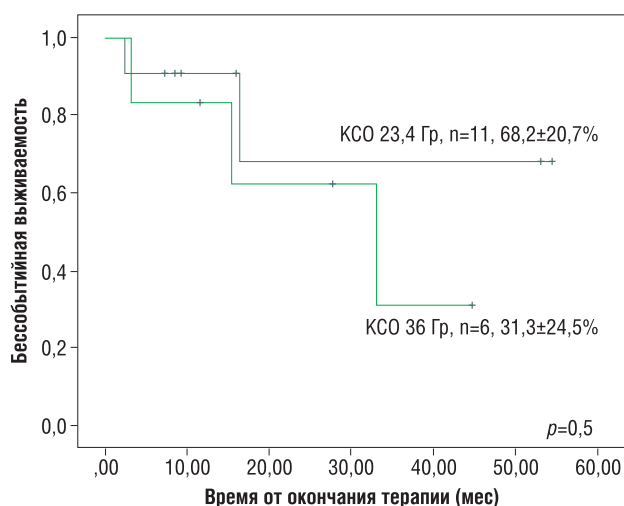


Рис. 7. Сравнение четырехлетней бессобытийной выживаемости у пациентов с диссеминацией опухолевого процесса при использовании стандартной и редуцированной доз краниоспинального облучения

31,3±18,9%, однако полученные данные нельзя считать достоверными ($p=0,5$) в связи с малым числом пациентов в исследовании (рис. 7).

Нежелательные явления

Всем пациентам в настоящем исследовании проводилась оценка токсичности режимов ВХТ согласно шкале токсичности химиотерапии версии 4.03 от 2010 г.

Летальная токсичность проведенного режима кондиционирования составила 4,6%.

В 100% случаев наступила гематологическая токсичность 4-й степени. Средний период аплазии костного мозга составил 12 (от 8 до 40) дней. После первого курса восстановление лейкоцитов проис-

ходило в среднем на 11-й (от 9 до 15) день, тромбоцитов — на 18-й (от 12 до 34) день. После второго курса ВХТ уровень лейкоцитов выше $1,0 \times 10^9/л$ отмечался на 12-й (от 9 до 35) день, тромбоцитов $>20 \times 10^9/л$ — на 22-й (от 12 до 40) день. С учетом развития геморрагических осложнений всем пациентам проводились заменные трансфузии тромбоконцентрата: в среднем 2 трансфузии на пациента после первого курса ВХТ и 3 заменных переливания на пациента после второго курса.

На фоне аплазии костного мозга у большинства пациентов отмечались инфекционные осложнения 2–3-й степени как после первого, так и после второго курса. У 1 пациента после первого курса развилось инфекционное осложнение 4-й степени в сочетании с тяжелой нейро- и гастроинтестинальной токсичностью, в связи с чем дальнейшее проведение ВХТ было отменено. В двух случаях инфекционная токсичность 4-й степени, возникшая после второго курса ВХТ, привела к гибели пациентов.

У всех пациентов были отмечены признаки гастроинтестинальной токсичности после обоих курсов ВХТ; стало очевидным усугубление проявлений мукозита после второго курса. Подробная характеристика токсических осложнений представлена в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что в последние десятилетия появляется все больше данных о применении ВХТ в лечение медуллобластом высокого риска у детей, в настоящее время продолжается изучение возможных комбинаций химиопрепаратов в высокодозных режимах, их переносимости и эффективности.

Таблица 3. Степень и частота встречаемости органной токсичности курсов высокодозной химиотерапии

Токсичность \ № курса	1-й курс n=23 (%)	2-й курс n=20 (%)
Инфекционная	2-й ст. — 7 (30,4) 3-й ст. — 15 (65,3) 4-й ст. — 1 (4,4)	2-й ст. — 3 (15) 3-й ст. — 15 (75) 4-й ст. — 2 (10)
Кожная	1-й ст. — 17 (74) 2-й ст. — 5 (21,7) 3-й ст. — 1 (4,4)	1-й ст. — 15 (75) 2-й ст. — 5 (25)
Геморрагическая	2-й ст. — 8 (34,8) 3-й ст. — 14 (60,9) 4-й ст. — 1 (4,4)	2-й ст. — 3 (15) 3-й ст. — 16 (80) 4-й ст. — 1 (5)
Гастроинтестинальная	1-й ст. — 3 (13) 2-й ст. — 12 (52,2) 3-й ст. — 8 (34,8)	1-й ст. — 2 (10) 2-й ст. — 7 (35) 3-й ст. — 11 (55)
Нейротоксичность	1-й ст. — 21 (91,4) 2-й ст. — 1 (4,4) 3-й ст. — 1 (4,4)	1-й ст. — 19 (95) 2-й ст. — 1 (5)
Печеночная	1-й ст. — 13 (56,5) 2-й ст. — 19 (39,2) 3-й ст. — 1 (4,4)	1-й ст. — 7 (35) 2-й ст. — 13 (65)
Почечная	Не отмечалась — 22 (95,7) 1-й ст. — 1 (4,4)	Не отмечалась — 20 (100)

Одни из первых данных о применении высокодозной химиотерапии в лечении медуллобластом детского возраста были получены в ходе исследований Head Start I и Head Start II. Американские ученые предложили схему режима кондиционирования с включением карбоплатина, этопозиды и тиофосамида. Полученные данные показали, что применение ВХТ с ауто-ТГСК обеспечивает достаточно высокий уровень выживаемости в группе детей младшего возраста с диссеминированным заболеванием: 5-летняя общая выживаемость составила 70%, что особенно важно в условиях невозможности применения КСО у пациентов этой возрастной группы. Для пациентов старшей возрастной группы в сочетании с лучевой терапией 5-летняя ОВ достигла 86% [7].

Итальянские исследователи института Густава Росси изучали возможность применения ВХТ с ауто-ТГСК у детей младшей возрастной группы с медуллобластомой высокого риска с целью максимально отсрочить начало лучевой терапии. С 1994 по 2010 г. 19 детей в возрасте младше 5 лет были включены в исследование, на этапе консолидации проводился курс ВХТ с бусульфамом и тиофосамидом; локальная лучевая терапия в объеме 54 Гр начиналась на 70-е сут от ауто-ТГСК. Режим ВХТ оказался переносимым, летальной токсичности отмечено не было. Результаты оказались очень успешными: 68% для 5-летней БСВ и 84% для 5-летней ОВ, также был отмечен высокий уровень сохранения нейрокогнитивного развития детей [8].

Корейские ученые также используют ВХТ для пациентов высокой группы риска. В продолжающемся исследовании KSPNO-S051 пациенты получают два курса ВХТ с ауто-ТГСК как терапию консолидации. Первый высокодозный курс состоит из карбоплатина, тиофосамида и этопозиды, через 12 нед проводят второй курс по схеме: циклофосфан и мелфалан. По данному протоколу 5-летняя БСВ составляет 70%, 5-летняя ОВ — 73,9% ($n=20$) [9].

В американском исследовании госпиталя Сент-Джуд детям старше 3 лет после лучевой терапии проводилось 4 курса ВХТ (цисплатин, винкристин, высокодозный циклофосфан) с поддержкой ауто-ТГСК. Такая схема лечения обеспечила 70% 5-летней ОВ ($n=86$), а режим ВХТ имел умеренную токсичность [10].

Становится очевидным, что высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК, изначально используемая для лечения рецидивов медуллобластом, показывает хорошие результаты при применении в первой линии терапии у детей с опухолью неблагоприятного прогноза. Тем не менее в мире пока не существует стандарта схемы ВХТ для консолидации ремиссии у пациентов высокой группы риска [9]. В настоящее время продолжают исследования переносимости и эффективности тех или иных комбинаций цитостатиков в высоких дозах [11].

В нашем исследовании мы изучили возможность применения тиофосамида в режиме ВХТ

с ауто-ТГСК на этапе консолидации в лечении детей в возрасте старше 3 лет с медуллобластомой неблагоприятного прогноза. Полученные нами данные оказались сравнимы с мировыми: 4-летние БСВ и БРВ составили 59 и 69,2% соответственно. Летальная токсичность в раннем посттрансплантационном периоде составила 8,6%, что характеризует удовлетворительную переносимость режима. Еще 1 (4,4%) пациент имел отсроченную токсичность, являющуюся результатом сочетания лучевой терапии с дозой КСО 36 Гр и двумя курсами ВХТ с ауто-ТГСК в программе лечения, приведшую к летальному исходу.

Изучено влияние некоторых факторов на длительность ремиссии. Как и следовало ожидать, диссеминация опухолевого процесса снижает уровень БРВ с 80 до 64%. Достоверных данных о влиянии дозы лучевой терапии на БРВ выявлено не было, необходимо продолжить изучение данных факторов на большей группе пациентов.

Ограничения исследования

Полученные в ходе нашего исследования данные ограничены малочисленностью выборки больных, что не позволило достоверно оценить влияние ряда факторов на эффективность и переносимость предложенного режима высокодозной химиотерапии. Необходимо продолжить наблюдение за пациентами, получившими лечение по исследуемой программе, а также продолжить набор пациентов в исследуемую группу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемый нами режим кондиционирования обеспечил сравнимые уровни выживаемости с группой стандартного риска. Однако для пациентов с диссеминацией процесса по-прежнему не удается улучшить прогноз. Такие результаты наталкивают на мысль о необходимости изучения новых данных о молекулярной биологии медуллобластомы для изменения терапевтического подхода с включением таргетной терапии в программное лечение. К сожалению, нами получены случаи летальной токсичности, в том числе отсроченного характера. Возможно, более тщательный анализ зависимости случаев летальности от статуса заболевания, сопутствующей патологии, а также объема предшествующей терапии позволит снизить смертность среди детей с медуллобластомой высокого риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания и при поддержке благотворительного фонда Константина Хабенского.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:35–51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.012.
2. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol*. 2002;5(4):209–218. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01424-X.
3. Dunkel IJ, Finlay JL. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;41(2):197–204. doi: 10.1016/s1040-8428(01)00156-1.
4. Selle F, Gligorov J, Soares DG, Lotz JP. [High-dose chemotherapy as a strategy to overcome drug resistance in solid tumors. (In French).] *Bull Cancer*. 2016;103(10):861–868. doi: 10.1590/1414-431X20144214.
5. Huitema AD, Mathôt RA, Tibben MM, et al. Population pharmacokinetics of thioTEPA and its active metabolite TEPA in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):61–70. doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.01301.x.
6. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969;93(6):1351–1359. doi: 10.1148/93.6.1351.
7. Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the «Head Start» I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1169–1175. doi: 10.1002/pbc.21525.
8. Bergthold G, El Kababri M, Varlet P, et al. High-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation followed by posterior fossa irradiation in young children with classical or incompletely resected medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):907–912. doi: 10.1002/pbc.24954.
9. Sung KW, Lim do H, Son MH, et al. Reduced-dose craniospinal radiotherapy followed by tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2013;15(3):352–359. doi: 10.1093/neuonc/nos304.
10. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813–820. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70867-1.
11. Ridola V, Grill J, Doz F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer*. 2007;110(1):156–163. doi: 10.1002/cncr.22761.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дайлидите Видманте Видманто, врач детский онколог отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** v.dajlidite@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4682-5433>

Менткевич Георгий Людомирович, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (495) 324-41-45, **e-mail:** gmentkevich@ronc.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** irdolg@rambler.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Субботина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** natik-23@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1766-9726>

Попа Александр Валентинович, профессор, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** apopa@list.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Левашов Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** andreyslevashov@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>

Бабелян Степан Самвелович, кандидат медицинских наук, врач детский онколог отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** stepan.babelyan@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>

Бояршинов Василий Константинович, кандидат медицинских наук, врач детский онколог отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** vasilij287@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4119-6498>

Загидулина Светлана Рустамовна, аспирант отдела химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** zagidullina.lana@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1914

Д.А. Булетов^{1, 2}, О.А. Меркулов¹, А.А. Юшина¹, Т.В. Горбунова¹, Р.В. Шишков^{1, 2},
И.А. Трофимов¹, Д.Д. Севрюков¹, В.Г. Поляков^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Синоназальная гемангиоперицитома у ребенка 12 лет: редкий клинический случай

Обоснование. Гемангиоперицитома представляет собой редко встречающуюся опухоль сосудистого генеза неопределенного злокачественного потенциала. Чаще всего встречается у взрослых пациентов старше 35 лет. Средний возраст манифестации — 55 лет. В статье представлен клинический случай синоназальной гемангиоперицитомы у ребенка с целью продемонстрировать пример успешного комбинированного лечения редкой опухоли. **Описание клинического случая.** В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина НИИ ДОГ (Москва) поступил пациент в возрасте 12 лет с жалобами на затруднение носового дыхания и образование в полости носа (новообразование верхнечелюстной пазухи). В ходе комплексного обследования, включающего методы лучевой диагностики, магнитно-резонансную томографию, морфологическое и иммуногистохимическое исследование, установлен диагноз: «Синоназальная гемангиоперицитома параменингеальной локализации T_{1b}N₀M₀». Схему обследования, тактику и методы лечения подбирали больному индивидуально, поскольку в силу отсутствия достаточной группы пациентов с данным заболеванием не выработано единого мнения о тактике лечения. Опираясь на опыт коллег, пациенту провели комплексное лечение, включающее 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии, трансназальное удаление опухоли и лучевую терапию. **Заключение.** В настоящее время пациент жив без признаков основного заболевания. Прогноз для дальнейшей жизни благоприятный. Нами показана эффективность комплексного лечения ребенка с синоназальной гемангиоперицитомой, в частности отмечена роль эндоназальной хирургии в качестве основного терапевтического этапа.

Ключевые слова: детская онкология, синоназальная гемангиоперицитома, эндоскопическое удаление опухоли, комплексное лечение, клинический случай.

(Для цитирования: Булетов Д.А., Меркулов О.А., Юшина А.А., Горбунова Т.В., Поляков В.Г. Синоназальная гемангиоперицитома у ребенка 12 лет: редкий клинический случай. *Онкопедиатрия*. 2018;5(2):120–126. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1914)

ОБОСНОВАНИЕ

Гемангиоперицитома представляет собой редко встречающуюся опухоль сосудистого генеза неопределенного злокачественного потенциала [1]. При развитии заболевания наблюдается выраженная пролиферация клеток перицитов с формированием периваскулярных муфт [2].

Статистически такие опухоли, как синоназальная гемангиоперицитома, встречаются редко: до 3% всех сарком мягких тканей и 1% всех сосудистых опухолей у взрослых пациентов [1, 3]. Они могут возникнуть в любой анатомической области. Чаще всего встречается поражение нижних конечностей и забрюшинного пространства [1, 3]. На область головы и шеи приходится менее 5% случаев, из них на область верхнечелюстной пазухи — всего 5% [4].

Синоназальной гемангиоперицитомой (син. синоназальная гемангиоперицитомоподобная

опухоль) чаще всего страдают лица после 30 лет, в среднем 55-летние [4]. В литературе имеется около 200 случаев описания синоназальной гемангиоперицитомы. Способность к рецидивированию и метастазированию данной опухоли недостаточно ясна в силу того, что отсутствует репрезентативная группа пациентов, а следовательно — единое мнение о тактике лечения данных больных [4].

Гемангиоперицитома относится к группе сарком мягких тканей, стадируется согласно международной классификации злокачественных новообразований (классифицируются сами образования, а не их стадии. Каждое образование имеет свою классификацию, но объединяют эти три показателя. Книга классификаций злокачественных новообразований) TNM (аббревиатура от Tumor, Nodus, Metastasis) для данной группы опухолей [5].

В мире существуют два наиболее часто встречающихся подхода к лечению больных с данным заболеванием — европейский и американский. Оценивая доступную литературу, мы пришли к выводу, что в Европе придерживаются мнения о тенденции синоназальной гемангиоперицитомы к метастазированию, в связи с чем проводят химиотерапевтическое и оперативное лечение [4]. В то же время в США приводятся сведения о высокой эффективности исключительно оперативного лечения [5]. Последние публикации о наблюдениях таких больных в России датируются 1972 г., где описывается комплексный подход, включающий лекарственное и оперативное лечение, а также лучевую терапию [6].

Целью описания нашего клинического наблюдения было представить опыт успешного лечения редкой опухоли с применением комбинированных методов лечения — полихимиотерапии, эндоназальной и сосудистой хирургии, а также лучевой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О пациенте

Пациент М., возраст 12 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Научно-исследовательского

института детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва; далее НИИ ДОГ) в начале января 2017 г. для комплексной диагностики и лечения выявленной по месту жительства опухоли параменингеальной локализации (опухоль, занимающая верхнечелюстную пазуху и подвисочную ямку слева).

Из анамнеза: пациент болен в течение 9 мес к моменту поступления в НИИ ДОГ. Ребенок начал жаловаться на головную боль, затруднение носового дыхания, быструю утомляемость. Первоначально пациент неоднократно консультирован ЛОР-врачом по месту жительства, где после выставления диагноза «Гайморит» получал антибактериальную терапию без эффекта. Затем был проконсультирован стоматологом, неврологом. Получал физиотерапию и местное лечение (прогревания, сосудосуживающие капли в нос также без эффекта. Через 6 мес от появления жалоб выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) черепа, на которой выявлена опухоль параменингеальной локализации. В декабре

Dmitry A. Buletov^{1, 2}, Oleg A. Merkulov¹, Anastasia A. Ushina¹, Tatyana V. Gorbunova¹, Ruslan V. Shishkov^{1, 2}, Igor A. Trofimov¹, Dmitry D. Sevrukov¹, Vladimir G. Polyakov^{1, 2}

¹ Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sinonasal Hemangiopericytoma in a 12-year-old Boy: Rare Clinical Case

Background. Hemangiopericytoma is a rare type of tumor of vascular origin and unknown malignant potential. **Case Report.** The article presents clinical case which is rarely observed, especially in children. A 12-year-old boy was admitted to Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology with results of head MRI performed at a local clinic which demonstrated presence of a tumor of parameningeal localization. A patient passed complete clinical examination including some radiation diagnostic techniques, MRI, morphological, and immunohistochemical analyses and was diagnosed with sinonasal hemangiopericytoma of parameningeal localization $T_{1b}N_0M_0$. The examination schedule, tactics, and treatment methods were selected individually for this patient since a commonly acknowledged treatment method had not been developed due to the lack of statistically relevant number of patient cases. Basing on the data on disease treatment records in Europe and Russia, patient received a complex treatment: three courses of neoadjuvant polychemotherapy, transnasal resection of tumor, and radiotherapy on the primary focus. **Conclusion.** At present the patient is alive with no sign of initial disease. The forecast is favourable. Effectiveness of complex treatment of patients with sinonasal hemangiopericytoma was demonstrated. The primary role of endonasal surgery during treatment of sinonasal hemangiopericytoma in a 12-year-old patient was indicated.

Key words: children oncology, sinonasal hemangiopericytoma, endoscopic tumor resection, complex treatment, clinical case.

(**For citation:** Buletov Dmitry A, Merkulov Oleg A, Ushina Anastasia A, Gorbunova Tatyana V, Shishkov Ruslan V, Trofimov Igor A, Sevrukov Dmitry D, Polyakov Vladimir G. Sinonasal Hemangiopericytoma in a 12-year-old Boy: Rare Clinical Case. *Onkopediatria*. 2018;5(2):120–126. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1914)

2016 г. больной направлен в отделение опухолей головы и шеи НИИ ДОГ, где ему проведено комплексное дообследование и выполнено специальное лечение.

Диагностические процедуры

Пациенту повторно (12.01.2017 г.) выполнена МРТ основания черепа с внутривенным контрастированием, по результатам которой выявлено, что опухоль размером 3×1,7×2,6 см располагается в подвисочной ямке, верхнечелюстной пазухе слева. Имеет неправильную форму с неровными контурами (рис. 1). Структура образования солидная, неоднородная, активно накапливает контрастный препарат. Опухоль разрушает частично верхнечелюстную и основную кости и распространяется в основную и верхнечелюстную пазухи. Не имеет четких границ с латеральной крыловидной и височной мышцами.

Заключение: МР-картина злокачественной опухоли подвисочной ямки слева с деструкцией основной и верхнечелюстной костей. Необходимо дифференцировать с опухолями семейства саркомы Юинга / примитивной нейроэктодермальной опухолью, рабдомиосаркомой и другими мягкоткаными опухолями.

При радиоизотопном исследовании мягких тканей и костной системы выявлено накопление контрастного препарата (омнискан — контрастное диагностическое парамагнитное неионное средство) в проекции верхнечелюстной пазухи слева, верхнелатерального отдела левой орбиты, левой височной кости. Пациенту проводилась стандартная предоперационная подготовка, включающая клинические анализы крови и мочи, компьютерную томографию органов грудной полости и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Медицинские вмешательства

На первом этапе с целью морфологической верификации процесса пациенту проведена эндо-

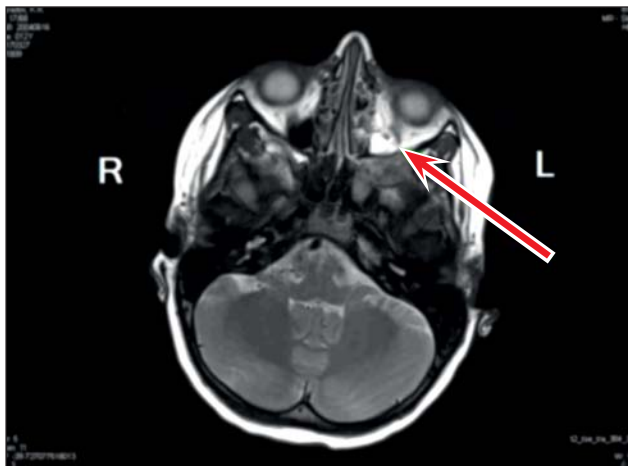


Рис. 1. Пациент М., 12 лет. Магнитно-резонансная томография, выполненная до начала специального лечения: фронтальная проекция черепа с внутривенным контрастированием

Примечание. Стрелкой обозначена патологическая опухолевая ткань.

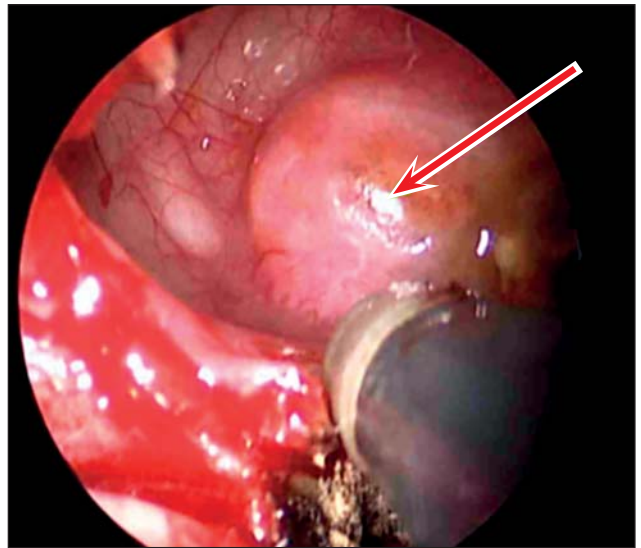


Рис. 2. Пациент М., 12 лет. Вид новообразования верхнечелюстной пазухи слева при трансназальной эндоскопической операции

Примечание. В проекции задней стенки визуализируется опухоль (стрелка).

скопическая биопсия опухоли верхнечелюстной пазухи слева (рис. 2).

Ход операции: под контролем жесткого эндоскопа Hopkins прямого видения 0° (Karl Storz, Германия) произведена медиализация средней носовой раковины и осуществлен доступ к верхнечелюстной пазухе. Резекция крючковидного отростка и этмоидального пузырька (*bulla ethmoidalis*). Визуализированы передняя и задняя стенки пазухи. В проекции задней стенки пазухи определялось округлое новообразование, произведена его биопсия, материал отправлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Кровопотеря во время операции составила 20 мл. В послеоперационном периоде получал антибактериальную терапию (цефалоспорин 3-го поколения и аминогликозид в возрастных дозировках).

Данные гистологического заключения: фрагменты слизистой оболочки, покрытые респираторным эпителием, субэпителиально — губчатая кость, между балками — соединительная ткань с сосудами, фрагменты синоназальной гемангиоперицитомы (гломангиоперицитомы); признаки лечебного патоморфоза не обнаружены: все клетки опухоли пригодны к идентификации. В пласте клеток синоназальной гемангиоперицитомы (гломангиоперицитомы) признаков лечебного патоморфоза не обнаружено: все клетки опухоли пригодны к идентификации.

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия виментина, общего актина, десмина, Ki-67 (5–10% клеток), CD-99, EMA.

Заключение: Синоназальная гемангиоперицитомы (рис. 3).

Клинический диагноз

На основании полученных данных комплексного обследования пациенту был установлен диаг-

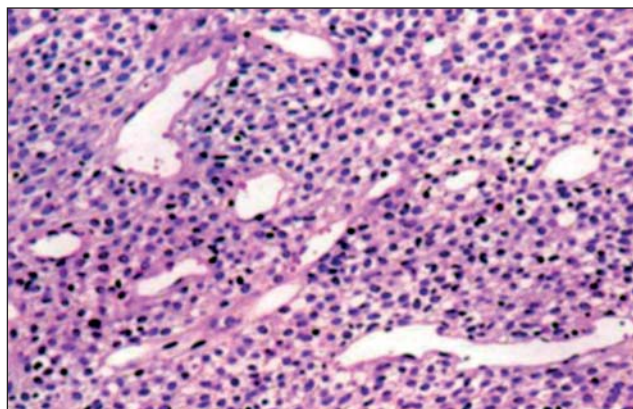


Рис. 3. Пациент М., 12 лет. Вид макропрепарата. Опухолевая ткань построена из хаотичных переплетающихся капилляров, окруженных муфтами из пролиферирующих перicyтов

ноз: «Синоназальная гемангиоперицитома параназальной локализации T_{1b}N₀M₀».

Лечение

Учитывая редкость данной патологии, а также разные подходы к лечению, описанные в мировой литературе [1], на предоперационном этапе было решено провести 2 курса полихимиотерапии, согласно протоколу лечения больных саркомами мягких тканей, принятому в НИИ ДОГ. Пациенту проведено 2 курса полихимиотерапии препаратами ифосфамид в дозе 3 г/м² в 1, 2, 3-й дни (разовая доза, РД, 4,2 г; суммарная доза, СД, 12,6 г) и доксорубин по 37,5 мг/м² в 1-й и 2-й дни (РД 52,5 мг, СД 105 мг). Сроки между курсами составили 21 сут. После 2 курсов полихимиотерапии пациенту выполнена повторная МРТ, на которой отмечено, что размеры опухоли не уменьшились, однако изменилось взаимоотношение опухоли с прилежащими тканями: сформировалась более четкая граница между опухолевой и здоровой тканью.

Учитывая данные МРТ (стабилизация процесса), пациенту решено провести эндоназальное удаление опухоли. Ввиду сосудистого генеза и богатой васкуляризации опухоли перед оперативным вмешательством было решено выполнить ангиографию с возможной эмболизацией сосудов, питающих опухоль (рис. 4).

По данным ангиографии в проекции левой подвисочной ямки определялась гипervasкулярная опухоль, кровоснабжающаяся из множества мелких ветвей верхнечелюстной артерии. Основная ветвь была перекрыта с помощью внутрисосудистой микроэмболы Contour PVA (Бостон Сайентифик Корпорейшн, США) микросферами 355–500 мкм (рис. 5).

Протокол операции

Операция предпринята после предварительной эмболизации крылонебной артерии. Отступая от кolumеллы носа на 2 см вглубь, произведено удаление четырехугольного хряща перегородки полости носа с формированием контраппертурного доступа. Затем под контролем жесткого эндоскопа Hopkins 0°

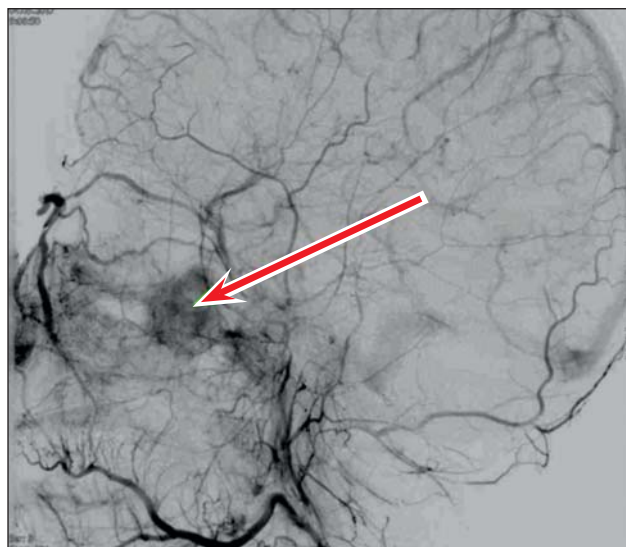


Рис. 4. Пациент М., 12 лет. Ангиография до эмболизации питающих опухоль сосудов
Примечание. Стрелкой отмечена гипervasкуляризированная опухолевая ткань.

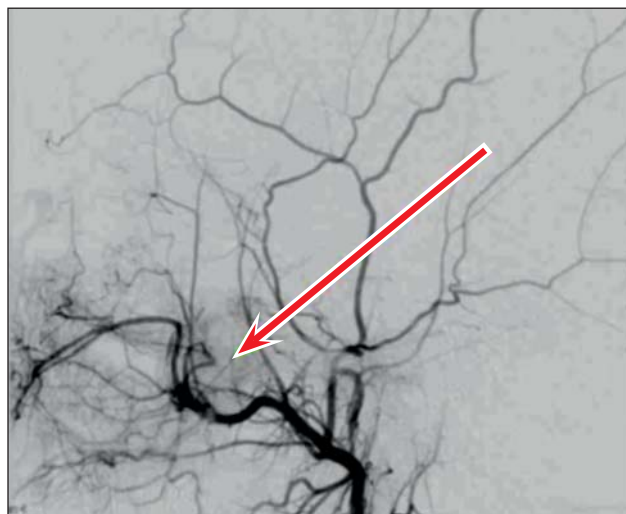


Рис. 5. Пациент М., 12 лет. Ангиография после эмболизации питающих опухоль сосудов
Примечание. Васкуляризация ткани уменьшилась на 90% (стрелка).

произведены резекция задней части (2/3) верхней носовой раковины и полная резекция средней носовой раковины слева (рис. 6 А). Сформирован доступ для визуализации и манипуляции силовыми инструментами, позволяющий осуществить резекцию задней стенки верхнечелюстной пазухи слева в прямой проекции бором. Осуществлена резекция заднемедиальной стенки верхнечелюстной пазухи до выхода клиновидно-небной артерии (*a. sphenopalatine*). Осуществлена резекция задних клеток решетчатого лабиринта. Методом фрагментирования произведено удаление опухолевой ткани. Размеры костного доступа 4x2 см. Операционное ложе обработано отсосом-коагулятором, установлены три гемостатические сетки Surgysil (Ethicon, Johnson & Johnson, США) и тампон Merocel (Medtronic, США) в каждый носовой ход (рис. 6 Б). Время операции — 3 ч 20 мин. Объем удаленных тканей — 10 см³, кровопотеря — 100 мл.

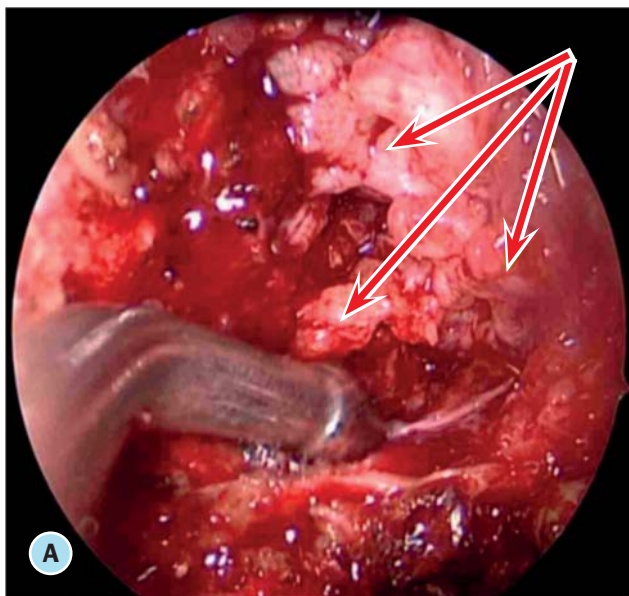


Рис. 6. Пациент М., 12 лет: новообразование верхнечелюстной пазухи слева

Примечание. А — вид опухоли при трансназальной эндоскопической операции (стрелки); Б — ложе удаленной опухоли с установленным гемостатическим материалом во время трансназального эндоскопического удаления.

На 5-е сут после операции пациенту был удален тампон из полости носа, на 7-е ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара до получения результатов планового гистологического заключения.

Через 4 сут после получения результатов гистологического заключения (через 11 сут после операции), учитывая распространенность опухолевого процесса, пациенту проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр. Данный этап лечения пациент перенес удовлетворительно, без каких-либо осложнений. После завершения дистанционной лучевой терапии произведен трансназальный осмотр полости носа. Признаков кровотечения нет. Послеоперационная полость под геморрагической коркой.

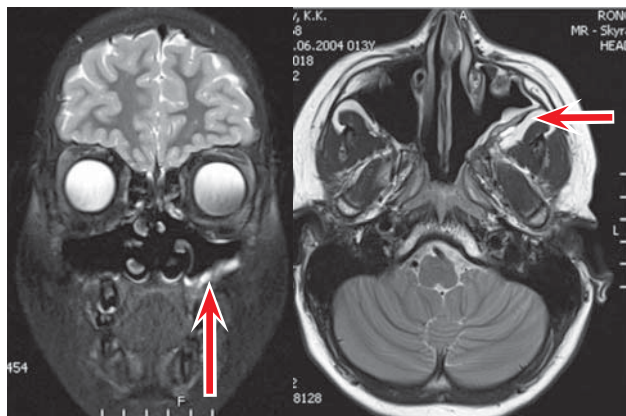


Рис. 7. Пациент М., 12 лет. Магнитно-резонансная томография черепа, выполненная после комбинированного лечения

Примечание. Отмечаются воспалительные изменения слизистой оболочки в области операции (стрелки). Признаков наличия остаточной опухолевой ткани нет.

Через 1 мес после окончания лучевой терапии пациенту выполнено контрольное МРТ-исследование, на котором визуализируются разрушенные в процессе операции костные структуры. Признаков основного заболевания не выявлено (рис. 7).

Прогноз

Дальнейший прогноз для жизни по основному заболеванию у пациента благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как в приведенном клиническом случае, данная опухоль может проявляться достаточно безобидно, тем самым маскируясь под банальные патологии. В нашем клиническом случае интересен возраст пациента, в котором манифестировало заболевание (12 лет), так как в описанных случаях поражаются лица после 35 лет, в среднем 55-летние [7].

Из анализа данных мировой литературы известно, что в Европе, придерживаясь мнения о тенденции синоназальной гемангиоперицитомы к метастазированию, больным проводят и химиотерапевтическое, и оперативное лечение. В США приводят сведения о высокой эффективности исключительно оперативного лечения [8]. Последние публикации о наблюдении этой категории больных в России датируются 1972 г., где описывается комплексное лечение [9]. В данном случае, опираясь на опыт наших европейских и российских коллег, мы склонились к решению о проведении комплексного лечения, причем лекарственного — по протоколу лечения детей с саркомами мягких тканей низкой степени злокачественности. Патоморфологическая оценка удаленного материала не выявила существенного лечебного патоморфоза, однако следует отметить, что после химиотерапии была достигнута стабилизация, и опухоль изменила свою плотность и конфигурацию, что положительно повлияло на возможности хирургического вмешательства. Очевидно, что эндохирургические вмешательства в области полости носа, околоносовых пазух и осно-

вания черепа вносят неоценимый вклад как в диагностику, так и в результаты комплексного лечения больных с этой сложной локализацией и помогают избежать травматичных, калечащих операций при равнозначной, по сравнению с открытыми операциями, радикальности и существенно более высоких функциональных и косметических результатах. По данным В. Tessema и соавт. [8], число местных рецидивов у пациентов после радикального удаления не превышает 6%. С учетом значительной распространенности новообразования на ложе опухоли в послеоперационном периоде была проведена лучевая терапия в СОД 50 Гр. У больного отмечен благоприятный исход заболевания на фоне проведенного комплексного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синоназальная гемангиоперицинома — редкая опухоль, особенно для детского возраста. При подозрении на данное заболевание необходимы полноценные гистологические и иммуногистохимические исследования, а также комплексное обследование пациента с обязательной МРТ. Синоназальная гемангиоперицинома требует комплексной диагностики и лечения.

Безусловно, редкость описанной патологии требует накопления значительного материала для более объективной оценки возможностей лекарственного и других методов противоопухолевого лечения.

Информированное согласие

10.05.2017 г. от матери пациента получено информированное согласие на публикацию данного клинического случая.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Булетов — лечащий врач пациента: сбор и обработка информации, формирование статьи.

О.А. Меркулов — основной оперирующий хирург: разработка концепции.

А.А. Юшина — сбор информации, обработка информации, работа с литературными источниками.

Т.В. Горбунова — разработка концепции статьи, сбор информации.

Р.В. Шишков — редактор: сбор и обработка литературных данных, сбор информации.

И.А. Трофимов — сосудистый хирург, выполнявший этап эмболизации: обработка данных по методам визуализации.

Д.Д. Севрюков — обработка данных по методам визуализации.

В.Г. Поляков — разработка концепции статьи, редактирование, правка.

ЛИТЕРАТУРА

1. [cancertreatments.ru](https://www.cancertreatments.ru/vidy-raka/gemangioperitsitoma/) [интернет]. Израильский Онкологический Центр. Виды рака. Гемангиоперицинома [доступ от 21.05.2018]. Доступ по ссылке <https://www.cancertreatments.ru/vidy-raka/gemangioperitsitoma/>.
2. Roy NP, Desai DP, Jain SA. Glomangiopericytoma of nasal cavity. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(4):554–556. doi: 10.4103/0377-4929.168864.
3. Simmonds JC, Rebeiz EE. Surgical resection of sinonasal hemangiopericytoma involving anterior skull base: case reports and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(1):87–91. doi:10.1016/j.amjoto.2016.09.003.
4. Thompson LD, Miettinen M, Wenig BM. Sinonasal-type hemangiopericytoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 104 cases showing perivascular myoid differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(6):737–749. doi: 10.1097/00000478-200306000-00004.
5. Wang X, Wang J, Hu W, et al. Combined therapy against recurrent and intracranial invasion of sinonasal hemangiopericytoma: a case report. *Oncol Lett.* 2015;10(1):287–290. doi: 10.3892/ol.2015.3236.
6. Gotlib T, Osuch-Wójcikiewicz E, Held-Ziółkowska M, et al. Endoscopic transnasal management of sinonasal malignancies – our initial experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(2):131–137. doi: 10.5114/wiitm.2014.41619.
7. Shobha BV, Shivakumar BN, Reddy S, Dutta N. Sinonasal hemangiopericytoma: a rare case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(1):107. doi: 10.4103/0973-029X.157214.
8. Tessema B, Eloy JA, Folbe AJ, et al. Endoscopic management of sinonasal hemangiopericytoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(3):483–486. doi: 10.1177/0194599811427660.
9. Gökdoğan O, Demirhan B, Köybaşıoğlu A, İleri F. An unusual mass of nasal cavity: recurrent glomangiopericytoma. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2015;25(4):240–244. doi: 10.5606/kbbihtisas.2015.43433.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Булетов Дмитрий Андреевич, врач отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** dmitry@buletov.ru, **SPIN-код:** 5879-7851,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8559-6709>

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** 9166718244@mail.ru,

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

Юшина Анастасия Андреевна, студентка 6-го курса ФГБУ «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова»

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9898-8587>

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru, **SPIN-код:** 9740-3687,

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

Шишков Руслан Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Адрес: Москва, ул. Баррикадная, д. 1, **e-mail:** rvshishkov@mail.ru; r.shishkov@ronc.ru,

SPIN-код: 8093-6550, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0702-4307>

Трофимов Игорь Александрович, врач ангиографического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** igor.trofimov@gmail.com,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

Севрюков Дмитрий Дмитриевич, врач диагностического отделения НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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

SPIN-код: 4126-8979

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru, **SPIN-код:** 8606-3120,

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

DOI: 10.15690/onco.v5i2.1915

Л.В. Ольхова^{1, 2}, В.Е. Попов³¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Случай спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта и его миграции в правые отделы сердца

Обоснование. В настоящее время сосудистый доступ является одним из важнейших аспектов в специфическом и сопроводительном лечении онкологических больных вне зависимости от их возраста и пола. Частично имплантированные венозные катетеры, ранее описанные Хикманом, широко использовались в мире. Появление полностью имплантированных венозных порт-систем произвело революцию в уходе и улучшило качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Полностью имплантированный венозный порт состоит из силиконового катетера, дистальная часть которого соединена с резервуаром порта, имплантированного подкожно. Такая конструкция позволяет обеспечивать безопасный и многократный адекватный сосудистый доступ вне зависимости от клинического состояния больного. **Описание клинического случая.** Представляем клинический пример спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта и миграцию его в правые отделы сердца у пациентки в возрасте 10 лет с медуллобластомой мостомозжечкового угла и левого полушария мозжечка, у которой для проведения химиотерапевтического лечения был обеспечен венозный доступ путем имплантации венозного порта. **Заключение.** Наш клинический пример подчеркивает редкое, потенциально крайне опасное неинфекционное осложнение, связанное с эксплуатацией венозных порт-систем. Имплантированные системы при их неиспользовании требуют промывки гепаринизированными растворами или растворами с тауролидином с частотой 1–2 раза/мес. Периодические рентгенографии грудной клетки могут выявить нарушения целостности системы. Любую имплантированную систему следует удалять при ее неиспользовании, либо проводить контроль целостности на регулярной основе.

Ключевые слова: клинический случай, полностью имплантированные венозные порт-системы, катетер, отрыв, миграция, дети.

(Для цитирования: Ольхова Л.В., Попов В.Е. Случай спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта и его миграции в правые отделы сердца. *Онкопедиатрия*. 2018;5(2):127–132. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1915)

127

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к улучшению выживаемости детей с онкологическими заболеваниями [1]. Становится все актуальнее вопрос качества жизни пациентов во время проведения специального лечения. И этот вопрос неразрывно связан с использованием систем венозного доступа для проведения инфузионной терапии.

Развитие и усовершенствование технологий привело к появлению центральных венозных систем без наружного компонента. Переворот в лечении онкологических и других заболеваний, требующих длительных и регулярных внутривенных инъекций, произошел в 1989 г., когда Р. Вудберн (R. Woodburn) запатентовал полностью имплантируемый венозный порт [2]. Система представляет

собой катетер, соединенный с приемной камерой (титановой, стальной или пластиковой), которая интегрирована с многослойной силиконовой мембраной, рассчитанной более чем на 2000 проколов атравматичной иглой Губера [3–5]. К бесспорным преимуществам имплантируемых венозных порт-систем следует отнести необходимость однократной установки на весь период лечения, минимальный процент осложнений при установке и эксплуатации, возможность осуществления доступа к центральной венозной системе в любое время, и в целом простоту эксплуатации без нарушения качества жизни пациентов [6–8]. К отсроченным неинфекционным осложнениям имплантации венозных порт-систем можно отнести отрыв катетера и его миграцию, тромбоз катетера, переворот приемной камеры [5]. Спонтанный отрыв

катетера от камеры венозного порта с последующей миграцией конца катетера является крайне редким осложнением [9], частота которого в настоящее время варьирует от 0,4 до 1,8% [10, 11]. По собственным неопубликованным данным, частота спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта составляет ~0,5%, что сопоставимо с данными зарубежных клиник.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует пример спонтанного отрыва катетера имплантированного венозного порта и миграцию его в правые отделы сердца у пациентки в возрасте 10 лет с медуллобластомой мостомозжечкового угла и левого полушария мозжечка как крайне редкое отсроченное неинфекционное осложнение эксплуатации венозного порта.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Представлен клинический пример пациентки С., возраст 10 лет (рис. 1).

Из анамнеза известно, что девочка больна с марта 2015 г., когда впервые была отмечена

головная боль, затем присоединились рвота, боль в животе, вялость. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии от 30.03.2015 г. выявлена опухоль левых отделов задней черепной ямки. 01.04.2015 г. выполнена операция — удаление опухоли левого полушария мозжечка и левого мостомозжечкового угла. Гистологически верифицирована медуллобластома классического типа (WHO grade IV) [12] с фокальной анаплазией, инфильтративным ростом в ткань мозжечка и по субарахноидальным пространствам. По данным комплексного обследования в послеоперационном периоде (16.04.2015 г.) у девочки диагностирована M₀-стадия заболевания. В апреле-мае 2015 г. проведено краниоспинальное облучение с параллельной химиотерапией. С целью обеспечения адекватного сосудистого венозного доступа для проведения длительной поддерживающей полихимиотерапии 20.06.2015 г. была выполнена имплантация венозного порта через правую подключичную вену по стандартной методике [5] с использованием интраоперационной рентгеноскопии. Послеоперационный период протекал без

Lyudmila V. Olkhova^{1, 2}, Vladimir E. Popov³

¹ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Spontaneous Catheter Separation from the Implanted Venous Port and Its Migration to the Venous Heart: Clinical Case

Background. Currently, vascular access is one of the most important aspects in specific and accompanying treatment of cancer patients regardless of their age and sex. Partially implanted venous catheters previously described by Hickman were widely applied all over the world. The introduction of completely implanted venous port-systems revolutionized health care delivery and improved the quality of life in patients with oncological diseases. A fully implanted venous port consists of a silicone catheter which distal tip is connected to a port tank implanted subcutaneously. Such a design allows providing safe and multiple adequate vascular accesses regardless of the patient's clinical state. **Case Report.** We present a clinical case of a 10-year-old patient diagnosed with medulloblastoma of the cerebello-pontine angle and the left cerebellar hemisphere. The case described spontaneous detachment of an implanted venous port catheter and its migration to the venous heart in a patient who underwent chemotherapy by venous access provided through implantation of the venous port. **Conclusion.** Our clinical case demonstrated a rare and potentially extremely dangerous noninfectious complication associated with the use of venous port-systems. Implanted systems require washing 1–2 times per month with heparinized solutions or solutions containing taurolidine when they are not used. Periodic chest radiographs can reveal integrity alterations of the system. Any implanted system should be removed when it is not used, or it should be monitored on a regular basis.

Key words: case report, completely implanted venous port-system, catheter, separation, migration, children.

(**For citation:** Lyudmila V. Olkhova, Vladimir E. Popov. Spontaneous Catheter Separation from the Implanted Venous Port and Its Migration to the Venous Heart: Clinical Case. *Onkopediatria*. 2018;5(2):127–132. Doi: 10.15690/onco.v5i2.1915)

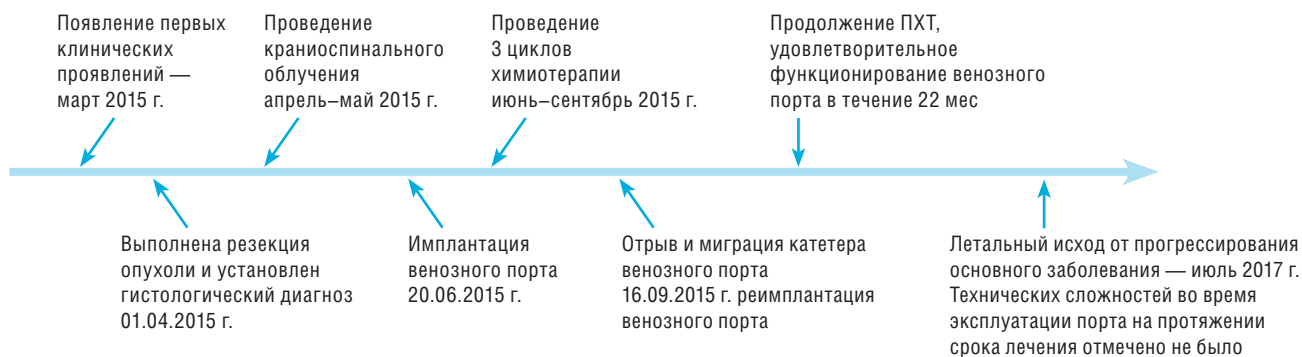


Рис. 1. Временная шкала: хронология течения болезни, ключевых событий, исхода у пациентки С.

Примечание. ПХТ — полихимиотерапия.

осложнений. Впоследствии пациентке проведены 3 курса поддерживающей полихимиотерапии по протоколу HIT 2000 v. 01.01.2008 г. общей продолжительностью 3 мес.

Физикальная диагностика

16.09.2015 г. пациентка отметила внезапное появление боли и чувства жжения в области стояния камеры имплантированной венозной порт-системы при введении инфузионных растворов.

При осмотре состояние и субъективное самочувствие девочки не нарушены. Кожные покровы обычной окраски, венозная сеть на груди не расширена. Местно в области стояния камеры венозного порта отмечалась отечность подкожно-жировой клетчатки, болезненная при пальпации, гиперемии не было. Одышки нет. В легких аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, без хрипов и ослаблений. Частота дыхательных движений 18/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 82/мин. Артериальное давление 110/68 мм рт.ст.

Предварительный диагноз

Отрыв и миграция катетера венозного порта в правые отделы сердца.

Диагностические процедуры

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки от 16.09.2015 г.: легкие расправлены, без очагово-инфильтративных изменений. Сосудистый рисунок существенно не изменен, корни структурны, синусы свободны. Средостение не расширено. Отмечается отрыв катетера венозного порта с миграцией в область перекреста 1-го ребра и ключицы, проксимальная часть катетера в проекции правого желудочка сердца (рис. 2).

Ребенок проконсультирован кардиохирургом: рекомендовано эндоваскулярное удаление мигрировавшего катетера венозного порта.

Клинический диагноз

Медуллобластома мостомозжечкового угла и левого полушария мозжечка, T_{3a}M₀. Состояние

после удаления опухоли, химиолучевой терапии. Носитель нефункционирующего венозного порта, отрыв и миграция катетера венозного порта в правые отделы сердца.

Медицинские вмешательства

В экстренном порядке было выполнено оперативное вмешательство в объеме ангиографии, извлечения инородного тела правого желудочка, установки венозной порт системы в левую внутреннюю яремную вену.

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без особенностей. Венозный порт удовлетворительно использовался вплоть до летального исхода у данной пациентки вследствие прогрессии основного

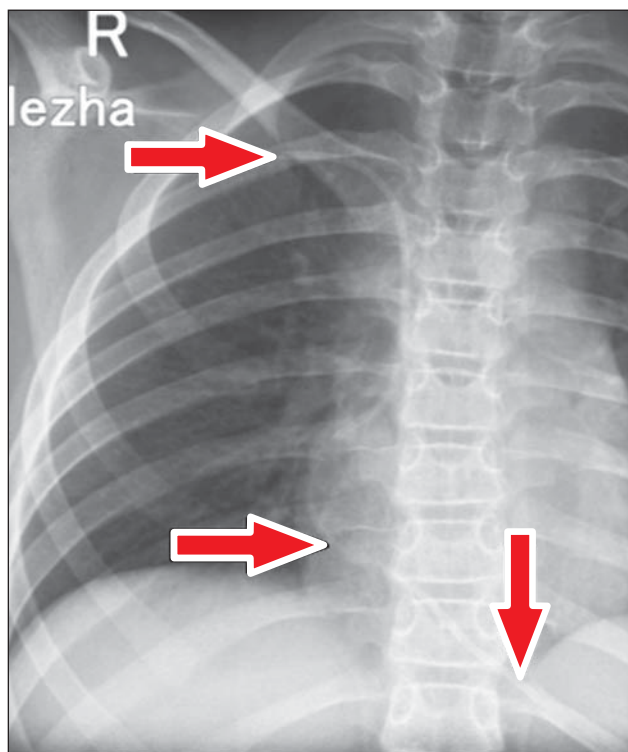


Рис. 2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки пациентки С.

Примечание. Визуализируется мигрировавший катетер венозной порт-системы в области перекреста первого ребра и ключицы, проксимальная часть катетера — в проекции правого желудочка сердца (стрелки).

заболевания. Технических сложностей во время эксплуатации порта на протяжении всего лечения не отмечено. Срок эксплуатации имплантированного венозного порта у данной пациентки составил 22 мес.

Прогноз

При отрыве катетера венозного порта и миграции его в камеры сердца прогноз для пациента крайне неблагоприятен. Требуется незамедлительное оперативное вмешательство по удалению мигрировавшего катетера эндоваскулярным или открытым хирургическим методом. В данном клиническом наблюдении срок эксплуатации имплантированного венозного порта был ограничен летальным исходом в связи с прогрессированием опухолевого процесса. Своевременная оперативная коррекция неинфекционного отсроченного осложнения использования венозной порт-системы (отрыв и миграция катетера) не нарушила сроков проведения полихимиотерапии и не ухудшила прогноз данной пациентки по основному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к повышению выживаемости детей с онкологическими заболеваниями [1]. Успех лечения таких пациентов заключается в правильном и своевременном комбинировании нескольких методов лечения — оперативного, лучевого и химиотерапевтического. Современная химиотерапия онкологических заболеваний представляет собой цикловое лечение комбинацией химиопрепаратов, применяемых в определенной последовательности по отношению друг к другу, вводимых в виде инфузий, продолжительность которых может варьировать от 30 мин до 120 ч. Интервалы между циклами химиотерапии также различны, зависят от гистологического варианта опухоли и протокола терапии, по которому получает лечение пациент. Это позволяет сочетать стационарное и амбулаторное ведение пациентов. Внутривенный способ введения химиопрепаратов в большинстве случаев является основным при протокольном лечении онкологических пациентов. Несмотря на широкий выбор систем венозного доступа, в Российской Федерации чаще всего используются лишь две из них — периферические и подключичные катетеры. Использование подключичных катетеров часто осложняется развитием флеботромбозов, раздражением сосудистой стенки и развитием некрозов при экстравазации, возникновением пневмо- и гидроторакса, катетерассоциированных инфекций, сепсиса, воздушной эмболии и таким образом не только значительно усложняет лечение онкологических пациентов, повышает количество инвазивных вмешательств, но и нарушает протоколы лечения у ~50% пациентов [2, 6, 7].

В настоящее время в онкологии, особенно в детской, все шире стали применять импланти-

рованные венозные порт-системы [8, 13, 14]. К преимуществам венозных порт-систем следует отнести возможность обеспечения надежного сосудистого доступа в любой момент времени, низкий процент инфицирования и тромбозов, малоинвазивность имплантации, долгий срок службы, значительное улучшение качества жизни пациентов [6, 9, 13, 14]. Отсроченными неинфекционными осложнениями имплантации венозных порт-систем являются отрыв катетера и его миграция, тромбоз катетера, переворот приемной камеры. Спонтанный отрыв катетера от камеры венозного порта с последующей миграцией конца катетера является крайне редким осложнением [9], частота которого в настоящее время варьирует от 0,4 до 1,8% [10, 11]. Фрагмент катетера может мигрировать в полую вену, правое предсердие, правый желудочек, легочную артерию и ее ветви, во внутреннюю яремную вену [15–19]. Факторами, приводящими к отрыву катетера, являются тип, сроки использования венозного порта, место его имплантации, характер и интенсивность проводимой терапии. Разрыв катетера часто происходит в пространстве между ключицей и первым ребром в точке входа катетера в вену. Это типичное место ввиду того, что здесь отмечается максимальное механическое трение катетера. Сжатие катетера может вести к надрыву или полному отрыву части катетера, экстравазации химиопрепаратов. По данным литературы, наиболее часто отрыв катетера отмечается в месте соединения его с камерой порта (93,2% случаев) [20]. Также частота разрывов катетера зависит от материала, из которого он изготовлен: отмечена повышенная стойкость силиконовых устройств по сравнению с полиуретановыми [21]. Четкой корреляции разрыва катетеров порта с типом и интенсивностью проводимой полихимиотерапии не выявлено [10]. Венозный порт может быть имплантирован через подключичную либо внутреннюю яремную вену. Путь имплантации не оказывает существенного влияния на частоту осложнений [22]. К факторам, причастным к миграции катетера, относятся энергичные и резкие движения плечевого пояса, резкое сгибание, повороты, многократная рвота, кашель и пр. [18].

Однозначно трактовать причину миграции оторвавшегося катетера у данной пациентки не представляется возможным. Клинически отрыв и миграция катетера имплантированного венозного порта может проявляться не только болевым синдромом при введении инфузионных препаратов в камеру порта, а также парестезиями в руках, нарушениями ритма сердца, отеком мягких тканей [20, 23, 24], крайне редко имеет место бессимптомное течение [18, 20, 25]. Раннее выявление осложнений крайне важно для последующей их коррекции. Целостность системы проверяется регулярным проведением рентгенографии органов грудной клетки. При возникновении отрыва

катетера венозного порта рекомендуется удаление его в максимально ранние сроки. Вариантом извлечения может служить как эндоваскулярный метод [26–28], так и открытый хирургический [10, 16]. Высокоэффективным способом удаления является эндоваскулярный захват и фиксация дислоцированных эмболов специальными ловушками с последующим удалением через пункционное отверстие магистрального сосуда. Данная методика у подростков и взрослых людей не требует проведения наркоза [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спонтанный отрыв и миграция катетера является редким осложнением эксплуатации полностью имплантированной венозной порт-системы. Эти имплантированные системы при их неиспользовании требуют промывки гепаринизированными растворами или растворами с тауролидином 1–2 раза/мес. Периодические рентгенологические исследования органов грудной клетки могут выявить нарушения целостности системы. Любую

имплантированную систему следует удалять при ее неиспользовании, либо проводить контроль ее целостности на регулярной основе.

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует возможность развития крайне редкого неинфекционного осложнения (спонтанного отрыва катетера) при использовании имплантированного венозного порта.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациентки (законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 15.02.2018 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Детская онкология*. Национальное руководство / Под ред. Алиева М.Д., Полякова В.Г., и др. — М.: Практическая медицина; 2012. — 684 с. [*Detskaya onkologiya*. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Aliev M.D., Polyakov V.G., et al. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 684 p. (In Russ).]
2. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Эволюция венозного доступа: все еще в круге первом? // *Онкопедиатрия*. — 2014. — Т.1. — №2 — С. 5–10. [Rykov MY, Polyakov VG. The evolution of venous access: still in the first circle? *Oncopediatrics*. 2014;1(2):5–10. (In Russ).]
3. Haindl H, Muller H. [An atraumatic needle for the puncture of ports and pumps. *Klin Wochenschr*. 1988;66(20):1006–1009. (In German).]
4. Muller H, Zierski J. [The Huber needle as a special cannula for the puncture of implanted ports and pumps: a mistake in multiple variations. *Klin Wochenschr*. 1988; 66(19):963–969. (In German).]
5. Walser E. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(4):751–764. doi: 10.1007/s00270-011-0271-2.
6. Рыков М.Ю., Гьокова Е.В., Дзампаев А.З., и др. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии // *Онкопедиатрия*. — 2014. — Т.1. — №1 — С. 25–31. [Rykov MY, Gyokova EV, Dzampaev AZ, et al. Implantable port-system — the optimal venous access at pediatric oncology. *Oncopediatrics*. 2014;1(1): 25–31. (In Russ).]
7. Рыков М.Ю., Гьокова Е.В., Поляков В.Г. Этюды катетеризации центральных вен. Избранные моменты техники // *Онкопедиатрия*. — 2014. — Т.1. — №3 — С. 5–13. [Rykov MY, Gyokova EV, Polyakov VG. Studies of central venous catheterization. Selected moment's technique. *Oncopediatrics*. 2014;1(3):5–13. (In Russ).]
8. Буйденюк Ю.В., Мещеряков А.А. Имплантируемые порт-системы венозного доступа в онкологии // *Вестник интенсивной терапии*. — 2004. — №3 — С. 3–8. [Buidenok YuV, Meshcheryakov AA. Implantiruemye port-sistemy venoznogo dostupa v onkologii. *Intensive care herald*. 2004;(3):3–8. (In Russ).]
9. Jensen MO. Anatomical basis of central venous catheter fracture. *Clin Anat*. 2008;21(2):106–110. doi: 10.1002/ca.20605.
10. Filippou D, Tsikkinis C, Filippou GK, et al. Rupture of totally implantable central venous access devices (IntraporTs) in patients with cancer: report of four cases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:36. doi: 10.1186/1477-7819-2-36.
11. Kamayama H, Yamazaki T, Maeda C, et al. [Central venous access port device (CVAPD) related complications in colorectal cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(3):453–455. (In Japanese).]
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
13. Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т.2. — №1 — С. 7–15. [Rykov MY, Kirillova OA, Polyakov VG. The role of radiological methods of diagnosis in providing venous access. *Oncopediatrics*.

- 2015;2(1):7–15. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i1.1501.
14. Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Сусулева Н.А., Поляков В.Г. Обеспечение венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: пятилетний опыт НИИ детской онкологии и гематологии // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т.2. — №3 — С. 193–204. [Rykov MY, Men' TK, Susuleva NA, Polyakov VG. Venous access in treating children with cancer: 5-year experience of the Institute of Pediatric Oncology and Hematology. *Oncopediatrics*. 2015;2(3):193–204. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i3.1397.
 15. Oz K, Demirhan R, Onan B, Sancakli I. Pulmonary artery pseudoaneurysm after a vascular access port catheter implantation. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):295–297. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.061.
 16. Kapadia S, Parakh R, Grover T, Yadav A. Catheter fracture and cardiac migration of a totally implantable venous device. *Indian J Cancer*. 2005;42(3):155–157. doi: 10.4103/0019-509X.17061.
 17. Memis A, Oran I, Ozener V. Percutaneous retrieval of broken port catheter entrapped in the right atrium. *Tr J Medical Sciences*. 1999;29:81–84.
 18. Binnebosel M, Grommes J, Junge K, et al. Internal jugular vein thrombosis presenting as a painful neck mass due to a spontaneous dislocated subclavian port catheter as long-term complication: a case report. *Cases J*. 2009;2:7991. doi: 10.4076/1757-1626-2-7991.
 19. Doley RP, Brar P, Chaudhary S, et al. Port catheter fracture and migration in Internal Jugular Vein. *Am J Case Rep*. 2012;13:14–16. doi: 10.12659/AJCR.882293.
 20. Lin CH, Wu HS, Chan DC, et al. The mechanisms of failure of totally implantable central venous access system: analysis of 73 cases with fracture of catheter. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(1):100–103. doi: 10.1016/j.ejso.2009.07.011.
 21. Vandoni RE, Guerra A, Sanna P, et al. Randomized comparison of complications from three different permanent central venous access systems. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(21-22):313–316.
 22. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol*. 2009;20(5):935–940. doi: 10.1093/annonc/mdn701.
 23. Nazareno J, Elliott JA, Finnie KJ. Cardiac arrhythmia due to subclavian catheter fracture and embolization. *Can J Cardiol*. 2005;21(9):791–792.
 24. Mirza B, Vanek VW, Kupensky DT. Pinch-off syndrome: case report and collective review of the literature. *Am Surg*. 2004;70(7):635–644.
 25. Surov A, Wienke A, Carter JM, et al. Intravascular embolization of venous catheters — causes, clinical signs, and management: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(6):677–685. doi: 10.1177/0148607109335121.
 26. Hayari L, Yalonetsky S, Lorber A. Treatment strategy in the fracture of an implanted central venous catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(3):160–162. doi: 10.1097/01.mph.0000203723.68319.64.
 27. Cheng EC, Tsai TN, Yang EC, Han CL. Percutaneous removal of dislodged totally implantable central venous access system in 92 cases: experience in a single hospital. *Eur J Radiol*. 2009;69(2):346–350. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.09.034.
 28. Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Илюхин В.В., и др. Транскатетерное удаление инородных тел из полостей сердца и магистральных сосудов. / 4-ая научно-практическая конференция Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии); 2004; Владикавказ, РСО-Алания. С. 49–50. [Zufarov MM, Iskandarov FA, Ilyukhin VV, et al. Transkateternoe udalenie inorodnykh tel iz polostei serdtsa i magistral'nykh sosudov. (Conference proceedings) 4-aya nauchno-prakticheskaya konferentsiya Aktual'nye voprosy interventsionnoj radiologii (rentgenokhirurgii); 2004; Vladikavkaz, RSO-Alaniya. pp. 49–50. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ольхова Людмила Владимировна, врач детский онколог отделения клинической онкологии ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, **тел.:** +7 (495) 959-88-01, **e-mail:** rylkova87@mail.ru, **SPIN-код:** 3968-0470, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

Попов Владимир Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный специалист по детской нейрохирургии МЗ МО

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 1, **тел.:** +7 (499) 674-07-09, **e-mail:** 1popov1@list.ru, **SPIN-код:** 5978-3811, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>

Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями»

14–15 мая 2018 г. в Донецке состоялась международная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями»

Организаторами конференции выступили ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря.

Состоявшаяся конференция — первый опыт научной и практической коллаборации онкологов из России и ДНР, направленная на консолидацию сил медицинского сообщества для обмена актуальной информацией с целью повышения качества оказания медицинской помощи, снижения заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний. В работе конференции приняли участие свыше 200 делегатов.

Поздравительный адрес участникам и гостям конференции направил Первый заместитель

Председателя Комитета Государственной Думы Российской Федерации по образованию и науке, академик РАН **Геннадий Григорьевич Онищенко**. В своем обращении он отметил, что данное событие является достойным примером интеграции медицинской науки и практики; подчеркнул, что вопросам диагностики онкологических заболеваний и их комплексному лечению уделяется большое внимание; пожелал крепкого здоровья, творческих успехов и покорения новых профессиональных вершин.

С приветственным словом к участникам конференции обратились Министр здравоохранения Донецкой Народной Республики **Александр Александрович Оприщенко**, Первый заместитель Министра образования **Михаил Николаевич Кушаков**, ректор ГОО ВПО «ДонНМУ имени М. Горького» **Григорий Анатольевич Игнатенко**,

133



В президиуме конференции (слева направо): А.А. Оприщенко, А.Б. Рябов, И.Е. Седаков, Г.А. Игнатенко, Л.Н. Волкова

главный врач РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря доктор медицинских наук **Игорь Евгеньевич Седаков**, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России — директор НИИ детской онкологии и гематологии доктор медицинских наук **Андрей Борисович Рябов**.

Во время церемонии открытия состоялось подписание трехстороннего договора о сотрудничестве между ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и Республиканским онкологическим центром имени профессора Г.В. Бондаря.

Программа конференции включала «живую хирургию» с трансляцией из операционных Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря, а также лекционную часть.

Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России — директор НИИ детской онкологии и гематологии доктор медицинских наук **Андрей Борисович Рябов** выполнил резекцию желудка пациенту с раком желудка, причем во время операции использовался анастомоз, разработанный академиком НАМН Украины Григорием Васильевичем Бондарем. Заведующий урологическим отделением МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России кандидат медицинских наук **Николай Владимирович Воробьев** выполнил резекцию почки пациенту с раком почки.

Во время лекционной части были прочитаны различные доклады, посвященные диагностике и лечению онкологических заболеваний. Заместитель директора по перспективному развитию НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России по ЦФО кандидат медицинских наук **Максим Юрьевич Рыков** выступил с лекцией «Клиническая картина и диагностика злокачественных образований у детей: что необходимо знать педиатру», рассчитанной на широкий круг слушателей и направленной на раннее выявление онкологических заболеваний у детей. Заведующий отделением нейрохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радио-

логии» Минздрава России кандидат медицинских наук **Антон Михайлович Зайцев** прочитал лекцию по хирургическим аспектам лечения пациентов с опухолями основания черепа.

А.Б. Рябов, М.Ю. Рыков, Н.В. Воробьев и А.М. Зайцев отмечены Благодарностью Министра здравоохранения Донецкой Народной Республики А.А. Оприщенко «За участие и помощь в развитии медицинской науки и медицины в Донецкой Народной Республике».

Уверены, что прошедшая конференция — лишь первый шаг к дальнейшему сотрудничеству, направленный на повышение доступности и качества медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

Для справки

Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря (РОЦ) — современное медицинское учреждение, соответствующее самым высоким стандартам медицины и предлагающее пациентам весь комплекс услуг — от консультации специалистов до передовой хирургии и самых прогрессивных и инновационных методик безоперационного лечения и лучевой диагностики (подробнее можно узнать на сайте www.donetsk-onco.com). На сегодняшний день в состав РОЦ входят 21 клиническое отделение различного хирургического и терапевтического профиля, в том числе 5 онкохирургических, 2 маммологических, 2 урологических, 2 проктологических, 2 торакальных, онкогинекологическое отделение, отделение предопухолевых заболеваний, 3 химиотерапевтических и 3 радиологических отделения, отделение сестринского ухода (хоспис), а также 2 отделения реанимации и анестезиологии, патологоанатомическое отделение, консультативно-диагностические подразделения — поликлиника, лабораторные и диагностические службы, рентгеноотделение, отделение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также современная лаборатория иммуногистохимического анализа. Ежегодно проходят лечение около 17 тыс. человек; в 14 операционных залах центра выполняется более 11 тыс. операций. РОЦ является клинической базой кафедр онкологии и радиологии ГОО ВПО «ДонНМУ имени М. Горького».

М.Ю. Рыков

Людмила Васильевна Валентей



6 мая 2018 года отметила юбилей наша коллега, заслуженный врач Российской Федерации, главный врач НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России кандидат медицинских наук Людмила Васильевна Валентей.

Людмила Васильевна в 1975 году окончила с отличием 2-й Московский государственный институт им. Н.И. Пирогова по специальности «врач-педиатр» и работает в НИИ детской онкологии и гематологии с момента организации детской клиники онкологического научного центра РАМН. После окончания ординатуры по онкологии и аспирантуры работала в РОНЦ РАМН в должности младшего научного сотрудника, врача-педиатра, врача-хирурга отделения детской онкологии. В 1982 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: научное исследование было посвящено разработке и применению методики комплексного лечения, позволяющей сохранить конечность у детей с остеосаркомой.

С 1989 г. по настоящее время Людмила Васильевна является бессменным главным врачом НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. В течение этого времени было уделено большое внимание развитию и внедрению новых

направлений в детской онкологии, стандартизации детской онкологической помощи, а богатый клинический опыт вложен в организацию качественной медицинской помощи в подразделениях института, в которых проводятся диагностика и лечение детей со злокачественными новообразованиями из различных регионов России. Людмила Васильевна постоянно находится в гуще сложнейших рабочих ситуаций, принимая активное участие в решении неотложных задач, осуществляет огромную консультативную работу.

С 1993 по 2003 г. Людмила Васильевна занимала пост главного детского онколога Департамента здравоохранения г. Москвы. По ее инициативе и при непосредственном руководстве была создана амбулаторная служба детской онкологии г. Москвы, открыто 10 кабинетов окружных детских онкологов, которые получили подготовку в стенах НИИ ДОГ.

Людмилу Васильевну отличают доброжелательность, трезвый, взвешенный и мудрый подход к решению многочисленных организационных и клинических проблем, возникающих в работе института. Людмила Васильевна пользуется заслуженным авторитетом среди сотрудников, глубоким уважением пациентов и их родителей.

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллектив НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, сотрудники кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России от всей души поздравляют Людмилу Васильевну с юбилеем, желают крепкого здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

Игорь Викторович Глеков



8 июня 2018 года отметили юбилей наш коллега, руководитель отделения детской радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, доктор медицинских наук Игорь Викторович Глеков.

Игорь Викторович родился в 1958 г. в Междуреченске Кемеровской области. В 1981 г. окончил Томский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело», а в 1983 г. — клиническую ординатуру по специальности «онкология» во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР и занялся проблемами лучевой терапии онкологических больных. С 1989 г. работал врачом лучевым терапевтом в Институте детской онкологии и гематологии, а с 2000 г. по настоящее время возглавляет радиологическое отделение НИИ ДОГ. Игорь Викторович успешно защитил кандидатскую и докторскую диссертации по проблемам лучевой терапии у детей с онкологическими заболеваниями.

Являясь уникальным специалистом по детской радиологии в нашей стране, кроме основной работы, Игорь Викторович более 20 лет делится своим опытом и преподает на кафедре детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»: читает лекции, проводит

семинары и практические занятия с клиническими ординаторами, аспирантами и слушателями циклов повышения квалификации врачей. Совместно с сотрудниками других отделений института участвует в разработке и выполнении протоколов лечения больных первичными опухолями головного мозга, костными и мягкотканными саркомами, опухолями почек, нейробластомами, другими солидными и лимфопролиферативными заболеваниями детского возраста. Активно внедряет новые методики и подходы при лучевом лечении детей со всеми видами злокачественных новообразований. Игоря Викторовича отличают высокая эрудиция, острый критический взгляд на существующие проблемы, способность находить наиболее верные пути к решению сложнейших задач, стоящих перед врачами детскими онкологами.

Игорь Викторович — автор более 300 научных публикаций, 7 рационализаторских предложений и одного изобретения. Он член московских обществ онкологов и радиологов, Ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ имени Н.Н. Блохина, редакционного совета научно-практического журнала «Онкопедиатрия».

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллектив НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, сотрудники кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России искренне поздравляют Игоря Викторовича с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших плодотворных успехов в сложной области — детской онкологии. Пусть любимая профессия и дальше приносит счастье и удовлетворение!

Игорь Станиславович Долгополов



9 июня 2018 года отметил юбилей наш коллега, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России доктор медицинских наук Игорь Станиславович Долгополов.

С 1996 г. Игорь Станиславович работает в отделении трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ имени Н.Н. Блохина и за это время прошел путь от врача-онколога до ведущего научного сотрудника. В 1999 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Сбор периферических стволовых клеток в детской онкологии». В процессе выполнения этого научного исследования внедрил методику сбора стволовых клеток в практику НИИ ДОГ, разработал оригинальный режим стимуляции кроветворения перед сбором периферических стволовых клеток, впервые в РФ разработал и опубликовал методику их сбора у детей с малым весом. Работа по совершенствованию и разработке новых методик лейкафереза продолжается совместно с руководимой им группой цитафереза.

В 2004 г. Игорь Станиславович защитил докторскую диссертацию на тему «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии». Во время работы над диссертацией им были определены режимы кондиционирования для пациентов с различными нозологиями, усовершенствованы методы сопроводительной терапии и снижения токсичности. Был разработан и внедрен в практику метод частично совместимой родственной аллогенной трансплантации без клеточной деплеции на основе режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, что позволило существенно расширить пул доноров стволовых клеток, снизить тяжесть и частоту возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина», изучить эффект «трансплантат против опухоли» у больных солидными опухолями, лейко-

зами и лимфомами. Следует отметить, что разработанный метод не имеет аналогов в мире и в РФ, а обе диссертации выполнены на основе проспективных исследований самого автора.

В настоящее время Игорь Станиславович является руководителем программ трансплантации, клеточной терапии и иммунотерапии в НИИ ДОГ. При его непосредственном участии ведется разработка методов лечения детей с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», с органическими поражениями центральной нервной системы, а также разработка методов клеточной терапии при опухолях центральной нервной системы, аутоиммунных заболеваниях, иммунотерапии при резистентных солидных опухолях в сотрудничестве с различными клиниками и НИИ РФ.

Игорь Станиславович — творческий и деятельный человек, идеолог многих научных направлений в детской онкологии, связывающих ее теоретические, экспериментальные и клинические основы. Он член Ученого совета НИИ ДОГ и Объединенного ученого совета ФГБУ НМИЦ онкологии. Принимает активное участие в международных и российских конгрессах, симпозиумах, конференциях, где им сделано более 60 докладов и представлено 19 постерных сессий. Им опубликованы более 90 научных работ как на территории РФ, так и за рубежом, 4 главы в книгах и одна — в Национальном руководстве по онкологии, оформлены 2 методические рекомендации, изданные Минздравом России. Имеет 1 патент на изобретение в области противовирусной терапии на базе дендритных вакцин. Под его руководством защищены 2 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллектив НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, сотрудники кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, коллеги, ученики и друзья поздравляют Игоря Станиславовича с юбилеем, желают здоровья, неиссякаемой энергии в осуществлении всех начинаний, новых достижений во благо развития отечественной детской онкологии и гематологии.

Наталья Александровна Сусулёва



5 мая 2018 года отметили юбилей наша коллега, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук Наталья Александровна Сусулёва.

Наталья Александровна, еще будучи студенткой I ММИ имени И.М. Сеченова, заинтересовалась вопросами детской онкологии, а после окончания института в 1972 году связала свою трудовую и научную деятельность с НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ имени Н.Н. Блохина, в стенах которого успешно защитила кандидатскую и докторскую диссертации, посвященные лечению детей с лимфогранулематозом. В период с 1978 по 1990 г. она работала старшим научным сотрудником в отделении детской онкогематологии Онкологического научного центра. Принимала активное участие в разработке международных научных протоколов лечения детей с гемобластозами. И в настоящий момент Наталья Александровна является одним из ведущих ученых, обладающих самым большим практическим и научным опытом в этом разделе детской онкологии, автором более 200 научных работ, в том числе глав в учебниках и монографиях, методических рекомендаций и учебных лекций.

Наталья Александровна стояла у истоков создания первого в России курса, а потом и первой в России кафедры детской онкологии, на которой на протяжении более 25 лет получают подготовку, усовершенствование и переподготовку врачи

детские онкологи нашей страны и стран ближнего зарубежья. С момента организации кафедры до настоящего времени Наталья Александровна ведет активную преподавательскую работу в должности профессора кафедры детской онкологии, а также учебно-методическую работу в качестве бессменного заведующего учебной частью кафедры. Читает лекции, проводит семинары и практические занятия с клиническими ординаторами и аспирантами, внедряет обучающие симуляционные технологии в образовании. Наряду с преподавательской работой продолжает лечебную деятельность в клинике и поликлиническом отделении НИИ детской онкологии и гематологии.

Наталья Александровна принимает активное участие в проведении научно-практических конференций, симпозиумов и съездов, в том числе международных. Является членом Ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ имени Н.Н. Блохина, членом редакционного совета научно-практического журнала «Онкопедиатрия».

Глубокоуважаемая Наталья Александровна! Ваш трудовой путь в здравоохранении, педагогическая и научная активность, преданность и любовь к своей профессии, внимательное отношение к людям, доброта и отзывчивость характеризуют вас как высококлассного специалиста и прекрасного человека!

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллектив НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, сотрудники кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, ученики и друзья сердечно поздравляют Наталью Александровну с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья, долгих лет активной жизни и новых творческих достижений.

Российское общество детских онкологов

Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977 (Print) ONCOPEDIATRIA

Личный кабинет

Логин

Пароль

Запомнить меня

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

Поиск

Все

Листать

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

Отправить рукопись

Главный редактор
[В.Г. Поляков](#)

OPEN ACCESS

Облако тегов

- [венозный доступ](#)
- [выживаемость](#)
- [гепатобластома](#)
- [дети](#)
- [дети](#)
- [и подростки](#)
- [детогаз](#)
- [онкология](#)
- [заболеваемость](#)
- [злокачественные](#)
- [новообразования](#)
- [имплантируемые](#)
- [венозные](#)
- [порты](#)
- [лечение](#)
- [лучевая](#)
- [терапия](#)
- [нейробластома](#)
- [нейробластома](#)
- [обезболивание](#)
- [острые](#)
- [лейкозы](#)
- [паллиативная](#)
- [помощь](#)
- [подкожные](#)
- [катетеры](#)
- [ретинобластома](#)
- [токсичность](#)
- [химиотерапия](#)
- [хирургическое](#)
- [лечение](#)

139

Уважаемые коллеги!

Ждем ваши статьи на платформе нашего сайта журнала «Онкопедиатрия»:

www.oncopediatria.ru

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

Сайт открывает новые возможности как для авторов, так и для читателей: доступны подача статей в электронном виде, поиск информации в архиве журнала по различным параметрам. Все статьи проверяются на наличие плагиата. Это поможет соискателям научных степеней, так как теперь многие диссертационные советы в числе необходимых документов запрашивает справку об отсутствии плагиата в статьях. Помимо этого, на сайте публикуются новости Российского общества детских онкологов и другая важная информация.

Напоминаем, что наш журнал входит в список периодических печатных изданий, рецензируемых ВАК МОН РФ, а также в следующие базы цитирования: Scopus, РИНЦ, Киберленка, Ulrich's Periodicals Directory. Это требует постоянного совершенствования издания и повышения его уровня. Поэтому у нас действуют новые требования к оформлению статей, ознакомиться с которыми вы можете на сайте в разделе для авторов. Уверены, что усложнение требований к рукописям согласно современным стандартам, принятым в ведущих научных изданиях, принесет пользу как авторам, так и читателям.

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

Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу 8 (499) 132-72-04 или по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru

