

Hayчно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Academic Journal of the Russian Society of Pediatric Oncologists

Онкопедиатрия

ONCOPEDIATRIA

2017 / том 4 / №2



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

Акномид Д[®]

ДАКТИНОМИЦИН | 5 ампул по 1 мл

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

показания:

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

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

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

www.adikom.msk.ru

Тел.: +7 (495) 120 2257

e-mail: adikom2016@yandex.ru

Рег. уд. ЛП 002036-010413

Онкопедиатрия



ISSN 2311-9977

Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

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

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Горбунова Т.В., к.м.н.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

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

Редакционный совет

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

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф. Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.

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

Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Валентей Л.В. (Москва), д.м.н., проф

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.

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

Граф Н. (Германия), проф.

Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.

Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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

Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Казанцев А.П. (Москва), д.м.н.

Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Козель Ю.Ю (Ростов-на-Дону), д.м.н.

Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.

Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.

Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.

Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Пунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.

Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф

Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.

Соколова З.А. (Москва), к.м.н.

Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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.

Хусейнов З.Х. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н.

Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.

Шилдс С. (Филадельфия, США), МД

Яровой А.А. (Москва), д.м.н.





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

тосударственного цирка Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской Республики

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

трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ Миронов Евгений Витальевич, народный артист России

Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России

микальков пикита сергевант, председатель возова кинемалографистов России
Протоиерей Александр Евгеньевич Ткаченко — Генеральный директор Императорского Фонда исследований
онкологических заболеваний, основатель СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»

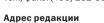
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России

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



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 Π И № Φ C77-55798.

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 сайтах:

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

Отпечатано 000 «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдковская, 12-1-11 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

Gorbunova T.V.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

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

Address of editorial office

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

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

Editorial council

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

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

of Armenian Academy of Medical Sciences (Yereyan, Armenia)

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

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

Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow) Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)

Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of

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

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

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

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

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

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

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

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

Graf N., prof. (Germany)

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

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

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

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

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

Klimnvuk G.L. MD PhD prof (Kiev Ukraine)

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

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

Kushlinskii N.E., MD. PhD. prof., corresponding member of

RAS (Moscow)

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

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

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

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

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

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

academician of RAS (Moscow)

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

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

Ryabov A.B. MD PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

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

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

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

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

Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia

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

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

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 of «The Imperial Foundation for Cancer Research».

The founder of the 1st Hospice for Children in Russia. Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgan E., People's Artist of Russia

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

Zapashnii A., People's Artist of Russia

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

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

President of Olympic Committee of Russia

Publisher

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



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

Registration number PI № FS77-55798.

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

Subscription indices

in Pochta Rossii catalogue: index — Π4837

Electronic subscription on sites

www.spr-journal.ru www.elibrarv.ru

Printed by «Business printing» Ltd, 12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352. Number of printed copies: 1300.

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2017 / том 4 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

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

91 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

105 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА И АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ САРКОМЫ ЮИНГА

Е.И. Кузнецова, Н.Л. Горбачевская

115 БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИЕЙ (5–12 ЛЕТ), ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.Ю. Рыков, А.А. Петраш, Т.Х. Мень

123 СИСТЕМЫ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА КАК ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ, ВВОДИМЫХ ЧЕРЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ВЕНУ, И ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ВЕНОЗНЫХ ПОРТ-СИСТЕМ

А.В. Хижников, А.П. Казанцев

131 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

141 БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКЗОСОМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

147 РАК ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТА 16 ЛЕТ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

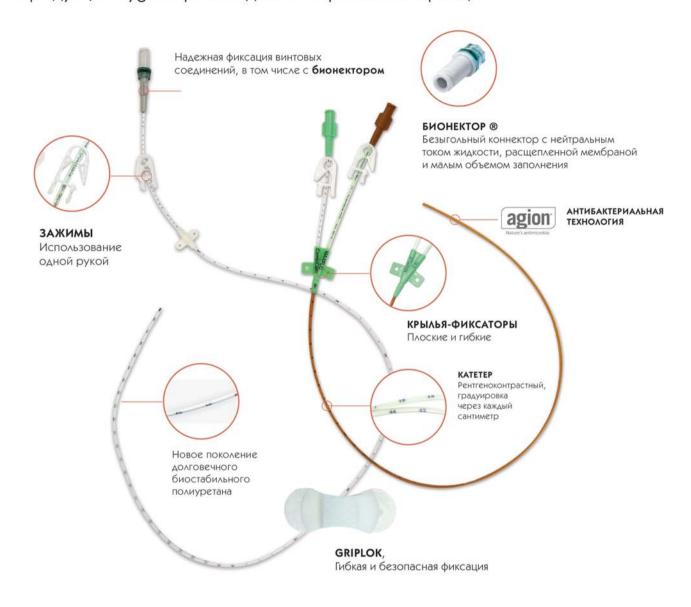
ЮБИЛЕИ

152 ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ ТУРАБОВ

Life Cath PICC & maxflo CT

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (PICC)

Продукция Vygon производится в Германии и Франции.



Имплантируемые венозные порт-системы







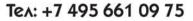




ООО "ВМП" с 2017 года официальный поставщик имплантируемых порт-систем Perouse Medical и принадлежностей к ним.



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



www.vmp-vygon.ru вигон.рф



ONCOPEDIATRIA / 2017 / volume 4 / Nº 2

CONTENTS

EDITORIAL

M.Yu. Rykov, E.N. Baibarina, O.V. Chumakova, I.A. Kupeeva, L.V. Karavaeva, V.G. Polyakov

IMPROVEMENT OF THE ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL APPROACHES

TO HEALTHCARE DELIVERY FOR CHILDREN WITH CANCER

ORIGINAL ARTICLES

L. Kisialeu, T. Savitskaia, O. Aleinikova

105 PREDICTION OF CLINICAL OUTCOME AND ANTIANGIOGENIC THERAPY FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH NON-METASTATIC EWING'S SARCOMA

Elena I. Kuznetsova, Natalia L. Gorbachevskaya

115 BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN AND BRAIN BLOOD VESSELS FUNCTIONING IN ADOLESCENTS IN A LONG-TERM REMISSION (5–12 YEARS) RECOVERED FROM LYMPHOID TUMORS

M.Yu. Rykov, A.A. Petrash, T.H. Men

123 VENOUS ACCESS SYSTEMS AS MEDICAL CARE QUALITY INDICATORS:
COMPARATIVE ANALYSIS OF PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL CATHETERS
AND IMPLANTABLE VENOUS PORT SYSTEMS

A.V. Khizhnikov, A.P. Kazantsev

131 TREATMENT OF HIGH-RISK NEUROBLASTOMA

LITERATURE REVIEW

M.V. Tikhonova, D.V. Litvinov, A.I. Karachunskii, V.I. Pospelov, A.V. Roumiantsev

141 BIOLOGICAL MEANING OF EXOSOMES, PRODUCED BY TUMOR CELLS

CLINICAL CASE

D.V. Rybakova M.M. Davydov, P.A. Kerimov, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan

147 CANCER OF THE STOMACH IN A CHILD OF 16 YEARS: A RARE CLINICAL CASE

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

152 IVAN ALEKSANDROVICH TURABOV



Уважаемые коллеги!

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

www.oncopediatria.ru

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

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

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

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

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703

М.Ю. Рыков^{1, 2}, Е.Н. Байбарина³, О.В. Чумакова³, И.А. Купеева³, Л.В. Караваева³, В.Г. Поляков^{1, 4}

- ¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация ⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Совершенствование организационнометодических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

Статья посвящена анализу статистических данных (заболеваемость злокачественными новообразованиями, обеспеченность населения врачами детскими онкологами, коечным фондом) и результатов внешнего аудита оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, на основании которых разработан новый Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «детская онкология», описывающий маршрутизацию пациентов с учетом трехуровневой системы оказания медицинской помощи. Предложенный комплекс мер направлен на повышение качества медицинской помощи, а именно на сокращение процента распространенных стадий заболеваний, улучшение результатов лечения, оптимизацию маршрутизации пациентов, расходования бюджетных средств и выполнение федеральных клинических рекомендаций.

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

(**Для цитирования:** Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):91–104. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1703)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения детей с онкологическими заболеваниями является актуальной во всем мире. Для улучшения результатов лечения и повышения качества медицинской помощи данной категории пациентов совершенствуются технологии диагностики и терапии, ведется работа по созданию новых препаратов, пересматриваются подходы к подготовке квалифицированных специалистов, совершенствуется система организации специализированных центров и отделений. Данная работа направлена на широкое распространение современных лечебных технологий, таких как трансплантация костного мозга, органосохраняющие операции и др., с целью достижения благоприятного течения и исхода заболевания.

В Российской Федерации применяются современные протоколы лечения детей со злокачественными новообразованиями, включающие полихимиотерапию, в том числе высокодозную, с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, хирургические вмеша-

тельства, различные виды лучевой терапии, что позволяет добиться результатов выживаемости, сопоставимых с результатами клиник США и Европы.

При этом значительные усилия направлены на раннюю диагностику злокачественных новообразований, поскольку успех в лечении тем выше, чем раньше начато специализированное лечение: так, выживаемость детей при остром лимфобластном лейкозе составляет 80%, лимфогранулематозе — 95%, нефробластоме — 90%, неходжкинских лимфомах — 75%; начало терапии на поздних стадиях позволяет достичь ремиссии лишь у 18, 32, 25 и 14% пациентов соответственно.

В настоящее время медицинская помощь рассматриваемой категории пациентов оказывается в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (зарегистрирован Минюстом России 22 марта 2013 г., регистрационный № 27 833) [1].

Данным Приказом установлены правила организации деятельности кабинета врача детского онколога и детского онкологического отделения, рекомендуемые штатные нормативы кабинета врача детского онколога и детского онкологического отделения, стандарты оснащения детского онкологического отделения и т.д.

Эпидемиология. В структуре злокачественных новообразований у детей первое место занимают гемобластозы (50%), на втором месте по распространенности находятся опухоли головного и спинного мозга (19%), далее — нейробластома (7%), опухоли костей и мягких тканей (7%), почек (6%), глаза (2%), печени (1%) и прочие, более редкие опухоли.

В 2015 г. впервые выявлены 3102 ребенка в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. — 3003 ребенка), в возрасте 0–17 лет — 3624 (в 2014 г. — 3535), число впервые выявленных опухолей у детей в возрасте 0–14 лет составило 3123, в возрасте 15-17 лет — 3644 [2].

Доля детей со злокачественными новообразованиями, выявленными активно, для возрастной группы 0-14 лет составила 4,9%, для возрастной группы 0-17 лет — 5,1%.

Доля злокачественных новообразований с морфологически подтвержденным диагнозом в 2015 г. у детей в возрасте 0–14 лет составила 92,6% (в 2014 г. — 89,6%), у детей в возрасте 0–17 лет — 93% (в 2014 г. — 91,4%) [2].

Показатели распределения больных детей в возрасте 0-14 лет по стадиям опухолевого процесса таковы: I ст. — 7,1% (2014 г. — 7,7%), II ст. — 14% (2014 г. — 15,2%), III ст. — 8,9% (2014 г. — 10,4%), IV ст. — 8,6%, как и в 2014 г.; для возрастной группы 0-17 лет — 8 (8,8), 15,4 (15,7), 9,2 (10,9), 9,1% (9,1%) соответственно [2].

Высокий удельный вес больных с неустановленной стадией заболевания, составивший в 2015 г. для детей 0–14 лет 61,4% (0–17 лет — 58,3%), обусловлен тем, что около половины злокачественных новообразований у детей составляют гемобластозы [2].

Рост заболеваемости детей злокачественными новообразованиями (на 2,5% в 2015 г. по сравнению с 2014) объясняется улучшением ее диагностики и, как следствие, выявляемости.

Под наблюдением в онкологических учреждениях в 2015 г. находились 17 515 пациентов в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. — 16 540), в возрасте 0–17 лет — 22 484 (в 2014 г. — 21 217). Показатель распространенности злокачественных новообразований в детской популяции до 15 лет в 2015 г. составил 71,8 (2014 г. — 70,5 на 100 тыс. населения соответствующего возраста); в возрасте 0–17 лет — 79,2 (2014 г. — 76,9). Показатель одногодичной летальности — 9,3 и 9,4% для детей в возрасте 0–14 и 0–17 лет соответственно (2014 г. — 9,5 и 9,6%, 2013 г. — 12,2 и 11,9%, 2009 г. — 11,9 и 12%) [2].

M.Yu. Rykov^{1, 2}, E.N. Baibarina³, O.V. Chumakova³, I.A. Kupeeva³, L.V. Karavaeva³, V.G. Polyakov^{1, 4}

¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation
 ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
 ³ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
 ⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Improvement of the Organizational and Methodological Approaches to Healthcare Delivery for Children with Cancer

The article analyzes the statistical data (morbidity rate for malignant neoplasms, provision of the population with the pediatric oncologists, bed capacity provision) and the results of external audit of medical care delivery for children with oncological diseases. On the basis of that analysis, a new procedure on rendering medical care to children (specialization «pediatric oncology») was developed. It includes patients' routing protocols as applicable in terms of the 3-level system of medical care. The proposed package of measures is focused on the medical care quality improvement: reduction the percentage of common stages of disease, treatment outcomes improvement, patient routing and spending budget funds optimization, and implementation of federal clinical guidelines.

Key words: pediatric oncology, healthcare management, epidemiology of malignant tumors, medical care quality.

(**For citation:** Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Kupeeva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the Organizational and Methodological Approaches to Healthcare Delivery for Children with Cancer. *Onkopediatria*. 2017;4(2):91–104. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1703)

Оказание медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в том числе включено в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи, и ежегодно объем государственного задания по даному виду также увеличивается (табл. 1).

Следует отметить, что с 2014 г. часть видов высокотехнологичной медицинской помощи оказывается за счет средств обязательного медицинского страхования.

Обеспеченность кадрами. В 2015 г. в Российской Федерации общее количество врачей детских онкологов составило 252 человека¹, что соответствует 0,09 на 10 тыс. (табл. 2). По сравнению с 2014 г. отмечается увеличение данного показателя на 27 (12%) специалистов.

Наибольшее количество врачей зарегистрировано в Центральном федеральном округе (ЦФО) — 87 (34,5%; 0,13 на 10 тыс.), наименьшее — в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) — 7 (2,7%; 0,03 на 10 тыс.). В Приволжском федеральном округе (ПФО) — 31 (21,3%; 0,05 на 10 тыс.), в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) — 30 (11,9%; 0,12 на 10 тыс.), в Уральском федеральном округе (УФО) — 29 (11,5%; 0,11

на 10 тыс.), в Сибирском федеральном округе (СФО) — 28 (11,1%; 0,07 на 10 тыс.), в Южном федеральном округе (ЮФО) — 25 (9,9%; 0,09 на 10 тыс.), в Дальневосточном федеральном округе (ДВФО) — 16 (6,3%; 0,12 на 10 тыс.) детских онкологов.

При этом по сравнению с 2014 г. отмечается увеличение количества врачей: в ЦФО — на 9 (11,5%), в ПФО — на 1 (3,3%), в СЗФО — на 7 (30,4%), в УФО — на 2 (7,4%), в СФО — на 8 (11,1%).

В СКФО количество врачей сократилось на 1 (12,5%), в ЮФО — на 2 (4,2%) специалиста, несмотря на включение в состав федерального округа Республики Крым и г. Севастополя.

В ЦФО наибольшее количество врачей в Москве (63 специалиста; 72,4%; 0,33 на 10 тыс.), в СЗФО — в Санкт-Петербурге (24; 80%; 0,31 на 10 тыс.), в ЮФО — в Волгоградской области (9; 36%; 0,19 на 10 тыс.), в СКФО — в Ставропольском крае (3; 42,9%; 0,05 на 10 тыс.), в ПФО — в Нижегородской области (8; 25,8%; 0,14 на 10 тыс.), в УФО — в Свердловской области (13; 44,8%; 0,15 на 10 тыс.), в СФО — в Красноярском крае (7; 25%; 0,12 на 10 тыс.), в ДВФО — в Приморском крае (6; 37,5%; 0,17 на 10 тыс.).

В 19 (22,3%) субъектах работает лишь по 1 специалисту. В 29 (34,1%) субъектах детские онкологи отсутствуют.

Таблица 1. Объем высокотехнологичной медицинской помощи в 2011–2015 гг.

05 PME	Годы						
Объем ВМП	2011	2012	2013	2014	2015		
ВМП, тыс. чел.	54,7	68,9	79,4	77,6	78,6		
В т.ч. по профилю «онкология», тыс. чел.	4,3	6,7	8,5	8,7	9,3		

Примечание. ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь.

Таблица 2. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами детскими онкологами

	Детские онкологи					
Субъекты Российской Федерации		ость врачей з. лица)	Обеспеченность врачами на 10 000 соотв. населения			
	2014	2015	2014	2015		
Российская Федерация	225	252	0,08	0,09		
Центральный федеральный округ	78	87	0,12	0,13		
Белгородская область	1	1	0,04	0,04		
Брянская область	2	2	0,09	0,09		
Владимирская область	-	-	0,00	0,00		
Воронежская область	3	3	0,08	0,08		
Ивановская область	-	-	0,00	0,00		
Калужская область	1	-	0,06	0,00		
Костромская область	-	-	0,00	0,00		
Курская область	-	-	0,00	0,00		
Липецкая область	2	2	0,10	0,10		
Московская область	10	10	0,08	0,08		
Орловская область	-	1	0,00	0,07		
Рязанская область	2	2	0,11	0,11		

Здесь и далее — данные Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 2. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами детскими онкологами (*Продолжение*)

	Детские онкологи						
Субъекты Российской Федерации		сть врачей . лица)	Обеспеченно на 10 000 соо	сть врачами гв. населения			
	2014	2015	2014	2015			
Смоленская область	-	-	0,00	0,00			
Гамбовская область	-	-	0,00	0,00			
Гверская область	-	-	0,00	0,00			
Тульская область	1	1	0,04	0,04			
Ярославская область	2	2	0,09	0,09			
Москва	54	63	0,28	0,33			
Северо-Западный федеральный округ	23	30	0,10	0,12			
Республика Карелия	1	1	0,08	0,08			
Республика Коми	-	1	0,00	0,05			
Архангельская область без автономного округа	3	2	0,13	0,09			
Ненецкий автономный округ	-	-	0,00	0,00			
Вологодская область	1	1	0,04	0,04			
Калининградская область	-	-	0,00	0,00			
Пенинградская область	-	-	0,00	0,00			
Мурманская область	1	1	0,07	0,07			
Новгородская область	-	-	0,00	0,00			
Псковская область	-	-	0,00	0,00			
Санкт-Петербург	17	24	0,22	0,31			
Ожный федеральный округ	26	24	0,09	0,09			
Республика Адыгея	-	-	0,00	0,00			
Республика Калмыкия	1	-	0,15	0,00			
Краснодарский край	8	8	0,08	0,08			
Астраханская область	1	1	0,05	0,05			
Волгоградская область	9	9	0,19	0,19			
Ростовская область	5	5	0,07	0,07			
Республика Крым	1	1	0,03	0,03			
Севастополь	1	-	0,15	0,00			
Северо-Кавказский федеральный округ	8	7	0,03	0,03			
Республика Дагестан	1	1	0,01	0,01			
Республика Ингушетия	-	-	0,00	0,00			
Кабардино-Балкарская Республика	2	1	0,10	0,05			
Карачаево-Черкесская Республика	1	1	0,09	0,09			
Республика Северная Осетия — Алания	1	1	0,06	0,06			
Чеченская Республика	-	-	0,00	0,00			
Ставропольский край	3	3	0,05	0,05			
Приволжский федеральный округ	30	31	0,05	0,05			
Республика Башкортостан	3	3	0,03	0,03			
Республика Марий Эл	-	-	0,00	0,00			
Республика Мордовия	2	2	0,15	0,15			

Таблица 2. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами детскими онкологами *(Окончание)*

	Детские онкологи						
Субъекты Российской Федерации		ость врачей з. лица)	Обеспеченно на 10 000 соо	ость врачами тв. населения			
	2014	2015	2014	2015			
Республика Татарстан	1	-	0,01	0,00			
/дмуртская Республика	1	2	0,03	0,06			
Нувашская Республика	1	1	0,04	0,04			
Пермский край	6	5	0,11	0,09			
Кировская область	1	1	0,04	0,04			
Нижегородская область	8	8	0,14	0,14			
Оренбургская область	2	3	0,05	0,07			
Пензенская область	1	1	0,04	0,04			
Самарская область	3	3	0,05	0,05			
Саратовская область	1	2	0,02	0,04			
Ульяновская область	-	-	0,00	0,00			
Уральский федеральный округ	27	29	0,10	0,11			
Курганская область	1	1	0,06	0,06			
Свердловская область	13	13	0,15	0,15			
Тюменская область без автономного округа	2	4	0,06	0,13			
Ханты-Мансийский АО	4	4	0,10	0,10			
Ямало-Ненецкий АО		-	0,00	0.00			
Челябинская область	7	7	0,10	0,10			
Сибирский федеральный округ	20	28	0,05	0,07			
Республика Алтай	-	-	0,00	0.00			
Республика Бурятия	1	1	0,04	0,04			
Республика Тыва			0,00	0,00			
Республика Хакасия	1	_	0,08	0,00			
Алтайский край		2	0,00	0,04			
Забайкальский край		2	0,00	0.08			
Красноярский край	4	7	0,07	0,12			
Иркутская область	3	5	0,05	0,09			
Кемеровская область	4	3	0,03	0,05			
Новосибирская область	3	4	0,06	0,03			
	3	3					
Омская область	1	1	0,08	0,08			
Томская область Дальневосточный федеральный округ	13	16					
дальневосточныи федеральныи округ Республика Саха (Якутия)	3	3	0,10 0,12	0,12 0,12			
Респуолика Саха (якутия) Камчатский край	<u> </u>	-	0,00	0,12			
приморский край	6	6	0,00	0,00			
Хабаровский край	3	5	0,12	0,17			
Амурская область	1	2	0,06	0,20			
Магаданская область Магаданская область	-	-	0,00	0,00			
Сахалинская область	-	-	0,00	0,00			
Еврейская автономная область	-	-	0,00	0,00			
Чукотский автономный округ			0,00	0,00			

Примечание. АО — автономный округ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен внешний аудит историй болезней пациентов с солидными опухолями (за исключением опухолей головного и спинного мозга), которые в 2011-2015 гг. получали лечение в онкологических отделениях областных больниц 7 субъектов РФ, входящих в состав ЦФО, СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО (табл. 3). Также проведена проверка оснащенности отделений медицинским оборудованием и укомплектованности штатов медицинским персоналом. Полученные результаты проанализированы на соответствие рекомендациям Приложений 5 и 6 к Приказу Минздрава России № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа № 608н от 02.09.2013 г.) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2011–2015 гг. в анализируемых субъектах выявлено 374 пациента — 194 (51,9%) мальчика и 180 (48,1%) девочек — в возрасте 0–17 лет (средний возраст 5,4 года) со злокачественными новообразованиями [3–6].

Количество госпитализаций составило 1534, общее количество койко-дней — 22 762, среднее — 14,8.

Пациентов с I ст. заболевания — 23 (6,1%), со II ст. — 112 (30%), с III ст. — 89 (23,9%), с IV ст. — 146 (39%), с неустановленной стадией — 4 (1%).

Федеральные клинические рекомендации были нарушены при лечении 46 (12,3%) пациентов.

Штатное расписание и оснащенность медицинским оборудованием ни одного из отделений в полной мере не соответствовали рекомендациям Приложений 5 и 6,, что в части случаев свидетельствовало не о дефектах оснащения, а об избыточности требований Порядка для учреждений, не выполняющих, в силу объективных причин, всего

Таблица 3. Общая характеристика материала

объема онкологической помощи детям. Это обусловило внесение соответствующих изменений и в схему маршрутизации больных, и в табели оснащения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доступность и качество медицинской помощи — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата [7]. При этом основные механизмы повышения качества медицинской помощи — организация медицинской помощи детям с максимальной приближенностью к месту жительства или обучения, наличие необходимого числа квалифицированных медицинских работников, а также соблюдение порядков оказания и стандартов медицинской помощи, предоставляемой в необходимом объеме.

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 12.05.2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности РФ до 2020 г.», «решение задач национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации в среднесрочной и долгосрочной перспективе достигается в том числе путем развития систем управления качеством и доступностью медицинской помощи, подготовкой специалистов здравоохранения» [8].

На основании полученных результатов разработан новый Порядок оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, который предусматривает трехуровневую систему оказания медицинской помощи.

Первый уровень — оказание преимущественно первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной медицинской помощи, а также специализированной медицинской помощи: кабинеты врачей детских

	Субъекты Российской Федерации							
Общая характеристика материала	Регион № 1, ЦФО	Регион № 2, СЗФО	Регион № 3, ПФО	Регион № 4, СКФО	Регион № 5, ПФО	Регион № 6, ЮФО	Регион № 7, ЮФО	Итого
Пациенты	22	49	99	64	81	56	3	374
Мальчики	11	26	55	36	38	26	2	194
Девочки	11	23	44	28	43	30	1	180
Средний возраст, лет	4,8	5,9	6,7	6,1	6,2	4,1	4,2	5,4
Количество госпитализаций	86	439	336	136	280	254	3	1534
Общее количество койко-дней	1259	6746	3405	1736	4821	4779	16	22 762
Среднее количество койко-дней за госпитализацию	16,3	15,4	10,1	14,3	17,2	18,8	8	14,8
Пациентов с I ст.	1	7	6	5	2	2	0	23
Пациентов со II ст.	7	22	23	14	29	17	0	112
Пациентов с III ст.	0	5	32	19	16	16	1	89
Пациентов с IV ст.	11	14	38	26	34	21	2	146
Пациентов с неустановленной ст.	3	1	0	0	0	0	0	4

онкологов в городских поликлиниках (в том числе детских), больницах (участковых, районных, центральных районных, городских, в том числе детских).

Медицинская помощь в медицинских организациях первого уровня предусматривает профилактику и диагностику онкологических заболеваний у детей, направление детей с подозрением на онкологическое заболевание в медицинские организации второго и/или третьего уровня, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом.

Второй уровень — оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи (детское онкологическое отделение или детские койки, выделенные в составе педиатрических или терапевтических отделений медицинских организаций).

Медицинская помощь в медицинских организациях второго уровня предусматривает проведение диагностических исследований, манипуляций, включая забор опухолевых тканей с целью гистологической верификации диагноза, в том числе открытым способом, проведение химиотерапевтических курсов, хирургического лечения. При наличии медицинских показаний — направление детей в медицинские организации третьего уровня (А или Б); диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом.

Третий уровень А — оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (областные, краевые, республиканские больницы, в том числе детские онкологические диспансеры).

Медицинская помощь в медицинских организациях третьего уровня А предусматривает диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, оказание высокотехнологичной медицинской помощи.

При наличии медицинских показаний — направление детей в медицинские организации третьего Б уровня; диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом.

Третий уровень Б — оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (федеральные медицинские организации с детскими онкологическими отделениями/койками), разработка и тиражирование новых методов диагностики и лечения, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом.

Медицинская помощь в медицинских организациях третьего уровня Б предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, включая необходимость применения инновационных методов лечения, информационных технологий и методов генной инженерии, разработанных на основе достижений медицинской науки и смежных отраслей науки и техники.

В медицинской организации третьего уровня (А или Б), в структуре которой организовано детское онкологическое отделение, для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, помощи детям предусматриваются отделение анестезиологии и реаниматологии или блок (палаты) реанимации и интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики, включая кабинеты компьютерной и магнитно-резонансной томографии, рентгенографии с рентгеноскопией, ультразвуковой диагностики, отделение радионуклидной диагностики.

Регламентированы сроки морфологической верификации диагноза: цитологическое исследование — не более 2 рабочих дней, гистологическое исследование тканей, за исключением костной, — не более 7 рабочих дней, гистологическое исследование костной ткани и иммуногистохимическое исследование — не более 14 рабочих дней. С целью исключения ошибок подчеркнуто, что просмотр морфологических препаратов осуществляют не менее 2 врачей-патологоанатомов.

В Порядке отмечено, что для оценки выраженности боли у детей применяется цифровая рейтинговая шкала, состоящая из 11 пунктов с обозначением от 0 до 10 (0 — нет боли, 10 — сильная боль, рис. 1). У детей с ограниченными речевыми возможностями применяется лицевая шкала (рис. 2).

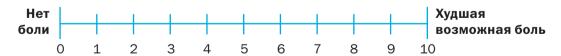


Рис. 1. Цифровая рейтинговая шкала оценки боли



Рис. 2. Лицевая шкала оценки боли

Таблица 4. Рекомендуемые штатные нормативы детского онкологического отделения (на 18 коек)

Nº п/п	Наименование должностей	Количество штатных единиц	
1	Заведующий отделением — врач детский онколог	1 на отделение	
2	Врач детский онколог	1 на 6 коек	
3	Врач-психотерапевт	0,5 на 18 коек	
4	Врач по лечебной физкультуре	0,5 на 18 коек	
5	Старшая медицинская сестра	1 на отделение	
6	Медицинская сестра процедурной	1 на отделение	
7	Медицинская сестра палатная	4,75 на 6 коек (для обеспечения круглосуточной работы)	
8	Младшая медицинская сестра по уходу за больным	4,75 на 6 коек (для обеспечения круглосуточной работы)	
9	Медицинская сестра перевязочной	1 на отделение	
10	Сестра-хозяйка	1 на отделение	
11	Санитар	2 на отделение для работы в буфетной	
12	Санитар (ваннщица)	1 на отделение	
13	Воспитатель	0,5 на отделение	
14	Санитар	4 на отделение	
15	Врач-трансфузиолог	1 на 18 коек	

Также внесены изменения в рекомендуемые штатные нормативы детского онкологического отделения и его оснащенность, направленные на устранение избыточности единиц (табл. 4, 5). Например, из стандарта оснащения исключены прикроватная информационная доска, передвижной аппарат для ультразвуковых исследова-

ний с набором датчиков, аппарат искусственной вентиляции легких, передвижные гепафильтры. Действительно, дорогостоящее оборудование, для использования которого требуются высококвалифицированные профильные специалисты, не разумно включать в стандарт оснащения онкологического отделения, поскольку потребность в его

Таблица 5. Стандарт оснащения детского онкологического отделения

Nº п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, штук
1	Функциональная кровать	По числу коек
2	Функциональная кроватка для детей грудного возраста	По требованию
3	Кроватка с подогревом или матрасик для обогрева	По требованию
4	Противопролежневый матрасик	По числу коек
5	Пеленальный стол	По требованию
6	Прикроватный столик	По числу коек
7	Тумба прикроватная	По числу коек
8	Кресло-каталка	По требованию
9	Каталка для перевозки больных	По требованию
10	Тележка грузовая межкорпусная	По требованию
11	Каталка для перевозки больных с подъемным механизмом и съемными носилками	1
12	Массажная кушетка	По требованию
13	Шкаф для лекарственных средств	По требованию
14	Шкаф для хранения медицинских документов	По требованию
15	Шкаф для хранения медицинских инструментов	По требованию
16	Кушетка	По требованию
17	Сейф для хранения сильнодействующих лекарственных средств	2

Таблица 5. Стандарт оснащения детского онкологического отделения (Окончание)

Nº п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, штук
18	Монитор с определением температуры тела, частоты дыхания, пульсоксиметрией, электрокардиографией, неинвазивным измерением артериального давления	По требованию
19	Вакуумный электроотсос	1 на 5 коек
20	Мешок Амбу	2
21	Переносной набор для реанимации	1
22	Мобильная реанимационная тележка	1
23	Бестеневая лампа для перевязочной	1
24	Инфузомат — автоматический дозатор лекарственных веществ	1 на 1 койку
25	Перфузор	1 на 3 койки
26	Штатив медицинский (инфузионная стойка)	1 на 1 койку
27	Тромбомиксер	1
28	Бактерицидный облучатель воздуха	По требованию
29	Шкаф ламинарный	2
30	Ингалятор	1 на 6 коек
31	Набор для отоларингологического обследования	1
32	Набор для офтальмологического обследования	1
33	Тонометр для измерения артериального давления, в т.ч. с манжетой для детей до 1 года	1 на 1 врача
34	Негатоскоп	1
35	Кислородная подводка	1 на 1 койку
36	Инструментальный стол	3
37	Весы электронные для детей до 1 года	2
38	Весы	2
39	Ростометр	2
40	Стетофонендоскоп	1 на 1 врача
41	Дозаторы для жидкого мыла, средств дезинфекции и диспенсоры для бумажных полотенец	По требованию
42	Термометр медицинский	По числу коек
43	Емкость для сбора бытовых и медицинских отходов	По требованию
44	Емкость для дезинфекции инструментария и расходных материалов	По требованию

использовании возникает крайне редко. В случае необходимости целесообразно использовать данное оборудование, входящее в состав оснащения профильных вспомогательных отделений (функциональной диагностики, реанимации и т.д.).

Из структуры отделения исключена палата (блок) реанимации и интенсивной терапии. Это объясняется тем, что указанные выше подразделения отсутствуют практически во всех клиниках, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями. В клиниках, где палата реанимации и интенсивной терапии входит в структуру отделения детской онкологии, по назначению она практически не используется: на ее базе пациенты получают лечение в плановом порядке. Более того, наличие такой палаты в структуре отделения требует наличия в штате врача-анестезиолога-

реаниматолога, что не целесообразно. Пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, получают медицинскую помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии, которое входит в состав каждой многопрофильной детской больницы.

Помимо этого, Приложения к Порядку регламентируют правила организации деятельности дневного стационара детского онкологического отделения, его штатные нормативы и оснащение медицинским оборудованием (табл. 6, 7).

Дневной стационар осуществляет следующие функции, направленные на снижение нагрузки на отделения круглосуточного пребывания:

- 1) оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи детям;
- 2) проведение диагностических процедур;

Таблица 6. Рекомендуемые штатные нормативы дневного стационара детского онкологического отделения

Nº п/п	Наименование должностей	Количество штатных единиц
1	Врач детский онколог	1 на 6 коек
2	Медицинская сестра палатная	1 на 6 коек
3	Медицинская сестра процедурной	1 на 6 коек
4	Медицинская сестра перевязочной	0,25 на 6 коек
5	Медицинская сестра по уходу за больным	1 на 6 коек
6	Санитар	0,25 на 6 коек

Таблица 7. Стандарт оснащения дневного стационара детского онкологического отделения (из расчета 6 коек)

Nº п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, штук
1	Функциональная кровать	По числу коек
2	Функциональная кроватка для детей грудного возраста	По требованию
3	Кроватка с подогревом или матрасик для обогрева	По требованию
4	Пеленальный стол	1
5	Прикроватный столик	По числу коек
6	Тумба прикроватная	По числу коек
7	Кресло-каталка	По требованию
8	Каталка для перевозки больных	По требованию
9	Каталка для перевозки больных с подъемным механизмом и съемными носилками	1
10	Шкаф для лекарственных средств	По требованию
11	Шкаф для хранения медицинских документов	По требованию
12	Шкаф для хранения медицинских инструментов	По требованию
13	Кушетка	По требованию
14	Сейф для хранения сильнодействующих лекарственных средств	1
15	Монитор с определением температуры тела, частоты дыхания, пульсоксиметрией, электрокардиографией, неинвазивным измерением артериального давления	По требованию
16	Мешок Амбу	2
17	Переносной набор для реанимации	1
18	Мобильная реанимационная тележка	1
19	Инфузомат — автоматический дозатор лекарственных веществ	1 на 1 койку
20	Перфузор	1 на 3 койки
21	Штатив медицинский (инфузионная стойка)	1 на 1 койку
22	Бактерицидный облучатель воздуха	По требованию
23	Шкаф ламинарный	1
24	Ингалятор	1 на 6 коек
25	Тонометр для измерения артериального давления, в том числе с манжетой для детей до года	1 на 1 врача
26	Негатоскоп	1
27	Кислородная подводка	1 на 1 койку
28	Инструментальный стол	1
29	Весы электронные для детей до 1 года	1
30	Весы	1
31	Ростомер	1

Таблица 7. Стандарт оснащения дневного стационара детского онкологического отделения (из расчета 6 коек) (Окончание)

Nº п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, штук
32	Стетофонендоскоп	1 на 1 врача
33	Дозатор для жидкого мыла, средств дезинфекции и диспенсеры для бумажных полотенец	По требованию
34	Термометр медицинский	По числу коек
35	Емкость для сбора бытовых и медицинских отходов	По требованию
36	Емкость для дезинфекции инструментария и расходных материалов	По требованию

- 3) осуществление профилактических мероприятий, направленных на предупреждение осложнений, а также лечение осложнений, возникших в процессе лечения;
- 4) разработку и проведение мероприятий по повышению качества лечебно-диагностической работы и снижению больничной летальности от онкологических заболеваний;
- повышение профессиональной квалификации медицинских работников по вопросам диагностики и оказания медицинской помощи детям;
- 6) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей:
- 7) представление отчетности в установленном порядке, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения. Поскольку доля детей со злокачественными ново-

образованиями, выявленными активно, в 2015 г. составила лишь 5,1%, необходимо разработать комплекс мер, направленных на повышение онкологической настороженности как врачей, так и пациентов и их родителей. Например, целесообразно распространить среди участковых педиатров так называемый контрольный лист (check list) — анкету, заполнение которой позволит своевременно заподозрить онкологические заболевания (табл. 8).

Помимо этого, соавторами данной статьи разработаны практические рекомендации по раннему выявлению онкологических заболеваний, представляющие собой краткое описание основных симптомов и синдромов, встречающихся при тех или иных патологиях [9]. Кроме этого, для каждой нозологии приводится перечень необходимых диагностических исследований.

Также представляется разумным размещать в медицинских организациях информационные

Таблица 8. Check list для врачей первичного звена (участковых педиатров)

Nº	Симптомы и синдромы	Да/Нет
1	Субфебрильная лихорадка более 3 дней без установленных причин	
2	Снижение массы тела	
3	Вялость, быстрая утомляемость	
4	Врожденные пороки развития, синдромы	
5	Онкологические заболевания у ближайших родственников	
6	Макрогематурия	
7	Болевой синдром	
8	Лейкокория	
9	Увеличенные лимфатические узлы	
10	Симптомы повышенного внутричерепного давления (головная боль, рвота, нарушения зрения)	
11	Повышенный уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови	
12	Повышенный уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови	
13	Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови	
14	Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови	
15	Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови	
16	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови	
17	Анемический синдром	
18	Лейкоцитоз	
19	Пальпируемое опухолевое образование	
20	Образование, подозрительное на опухолевое, по данным инструментальных методов обследования (ультразвуковых, рентгенологических)	



■ Центральный федеральный округ — Москва, ■ Северо-Западный федеральный округ — Санкт-Петербург, Архангельск, ■ Южный федеральный округ — Краснодарский край (Краснодар), ■ Северо-Кавказский федеральный округ — Ставропольский край (Ростов-на-Дону) ■ Приволжский федеральный округ — Республика Татарстан (Казань), ■ Уральский федеральный округ — Свердловская область (Екатеринбург), ■ Сибирский федеральный округ — Новосибирск, Кемерово ■ Дальневосточный федеральный округ — Приморский край (Владивосток)

щиты, в наглядной и доступной форме иллюстрирующие ранние симптомы онкологических заболеваний.

В соответствии с предложенной моделью в каждом из федеральных округов можно выделить города, в которых расположены специализированные центры второго и третьего уровней, занимающиеся лечением детей с онкологическими заболеваниями: в ЦФО — Москва, в СЗФО — Санкт-Петербург и Архангельск, в ЮФО — Краснодар, в СКФО — Ростов-на-Дону, в ПФО — Казань, в УФО — Екатеринбург, в СФО — Новосибирск и Кемерово, в ДВФО — Владивосток (рис. 3).

Организация дополнительных крупных центров нецелесообразна, поскольку детские онкологи

регионов не имеют возможности наработать достаточный опыт диагностики и лечения анализируемой категории пациентов в силу ограниченного количества первичных пациентов, выявляемых ежегодно.

Поскольку в Российской Федерации в настоящее время выделена 2021 койка для лечения детей с онкологическими заболеваниями в составе 52 отделений, в соответствии с Порядком (1 врач на 6 коек) необходимы 337 врачей детских онкологов (табл. 9). По данным ежегодных отчетов министерств и департаментов здравоохранения субъектов Российской Федерации, общее количество врачей, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, составляет 390 (включая

Таблица 9. Отделения детской онкологии и коечный фонд

Ф0	Отделения детской онкологии (*)	Коечный фонд, абс. (**)
ЦФО	10 (8)	401 (0,65)
ПФО	12 (8)	423 (0,76)
СФО	9 (4)	346 (0,90)
ЮФО	5 (2)	290 (1,13)
СКФО	2 (1)	100 (0,40)
С3ФО	7 (4)	175 (0,75)
УФО	2 (1)	188 (0,84)
ДВФО	5 (3)	98 (0,53)
РФ	52 (29)	2021 (0,74)

Примечание. *— в скобках указано число онкогематологических отделений, **— в пересчете на 10 тыс. детского населения. ФО — федеральный округ: ЦФО — Центральный, ПФО — Приволжский, СФО — Сибирский, ЮФО — Южный, СКФО — Северо-Кавказский, СЗФО — Северо-Западный, УФО — Уральский, ДВФО — Дальневосточный.



Рис. 4. Схема аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями с использованием вертикали главных внештатных детских специалистов онкологов

детских онкологов, онкологов-гематологов, детских хирургов), из которых лишь 252 имеют соответствующий сертификат врача детского онколога, то есть необходимо выполнить переподготовку 85 врачей (кадровый дефицит составляет 25,2%). В настоящее время на 1 врача приходится 8 коек.

Также необходимо утвердить главных внештатных детских специалистов онкологов федеральных округов, что обеспечит вертикаль, необходимую для организации регулярного аудита медицинских организаций: главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России — федерального округа — субъекта Российской Федерации (рис. 4).

В предложенной схеме маршрутизации важное место должны занимать телемедицинские консультации, которые позволяют в режиме реального времени проводить очные консультации пациентов, включая анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (рент-генологических, КТ-, МРТ-изображений, гистологических исследований биопсийного материала), с привлечением врачей различных специальностей и большим опытом работы. По результатам данных консультаций может быть оперативно принято решение о необходимости госпитализации пациента в отделение медицинской организации третьего уровня или

обсуждена возможность проведения начальных этапов лечения в регионе с учетом рекомендаций.

выводы

Разработанный Порядок направлен на совершенствование системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Также устранены избыточные требования к оснащенности отделений детской онкологии, регламентированы оснащенность и штатное расписание дневных стационаров.

Реализация изложенных выше предложений будет способствовать сокращению процента распространенных стадий заболеваний, что улучшит результаты лечения, позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов, расходование бюджетных средств и выполнение федеральных клинических рекомендаций [10].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология"». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation №560n dated December 31, 2012 «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsin-
- skoi pomoshchi po profilyu "detskaya onkologiya"». (In Russ).] Доступно по: http://base.garant.ru/70346920. Ссылка активна на 02.04.2017
- 2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016. 236 с. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu

- Rossii v 2015 g. Ed by Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoi G.V. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ).]
- 3. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №2 С. 67-79. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Turabov IA. The Results of the External audit of medical care for children with cancer in one of the regions of the Russian Federation. Oncopediatrics. 2016;3(2):67-79. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i2.1540.
- 4. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионе № 1 Приволжского федерального округа: результаты внешнего аудита // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №4 С. 254—260. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Organization of medical care for children with cancer in the region № 1 in the Volga Federal district: the results of external audit. Oncopediatrics. 2016;3(4):254–260. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1628.
- Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., и др. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Архангельской области// Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №3 С. 173—181. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, et al. Organization of medical care for children with cancer in the Arkhangelsk region. Oncopediatrics. 2016;3(3):173—181. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i3.1595.
- 6. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Северо-Кавказского федерального округа // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №4 С. 261–266. [Rykov MY, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. Medical care service for children with can-

- cer in a region of the North Caucasian Federal district. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):261–266. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1629.
- 7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016). [Federal Law of Russian Federation №323-FZ dated November 21, 2011 (amandments of November 29, 2015) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law 121895. Ссылка активна на 12.04.2017.
- 8. Указ Президента Российской Федерации от 12.05.2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности РФ до 2020 года» [Decree of the President of the Russian Federation №537 dated May 12, 2009 «О strategii natsional'noi bezopasnosti RF do 2020 goda». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87685. Ссылка активна на 12.04.2017.
- 9. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации / Под ред. Полякова В.Г., Рыкова М.Ю. СПб.: Типография Михаила Фурсова; 2017. 52 с. [Klinicheskie proyavleniya onkologicheskikh zabolevanii u detei: prakticheskie rekomendatsii. Ed by Polyakova V.G., Rykova M.Yu. St. Petersburg: Tipografiya Mikhaila Fursova; 2017. 52 p. (In Russ).]
- 10. Омельяновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №4 С. 297–301. [Omelianovskij VV, Gelezniakova IA, Sukhorukikh OA, et al. Clinical guidelines and quality criteria: role in quality improvement of health care for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2016;3(4):297–301. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: wordex2006@rambler.ru, SPIN-код: 7652-0122,

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

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

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

Купеева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Министерства здравоохранения Российской Федерации **Адрес**: 127994, Москва, Рахмановский пер, д. 3

Караваева Людмила Васильевна, начальник отдела мониторинга, стандартизации и организации специализированной медицинской помощи детям Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер, д. 3

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

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

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

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1704

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

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

Прогнозирование клинического исхода и антиангиогенная терапия у пациентов детского возраста с неметастатическими формами саркомы Юинга

Обоснование. Для 1/3 пациентов детского возраста с неметастатическими формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) стандартная системная химиотерапия оказывается малоэффективной, что в короткие сроки приводит к развитию рецидива заболевания. Важной задачей является ранняя констатация этих неблагоприятных случаев с целью попытки своевременной коррекции терапевтического плана. **Цели исследования** — прогнозирование для пациентов с резистентностью опухоли и интенсификация лечения у них. Методы. В исследование включены 45 педиатрических пациентов с диагнозом СЮ. На первом этапе методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в ткани опухоли были определены уровни экспрессии мРНК генов, участвующих в процессе ангиогенеза, характеризующие неблагоприятный исход заболевания: группа 1; n=25, из них 20 пациентов с неметастатическими, 5 — с метастатическими формами. На втором этапе для пациентов с неметастатической СЮ и прогнозируемым неблагоприятным исходом для усиления стандартного плана терапевтического воздействия была осуществлена блокада ангиогенеза: группа 2; n=20, из них 11 с 2011 по 2014 г. на основании уровня экспрессии маркеров ангиогенеза, прогнозирующих неблагоприятный исход заболевания, дополнительно был назначен препарат бевацизумаб. **Результаты**. Уровень экспрессии мРНК генов ангиогенеза в ткани опухоли позволяет прогнозировать клинический исход для пациентов с неметастатической СЮ. С использованием блокады ангиогенеза для пациентов с прогнозируемым неблагоприятным исходом бессобытийная выживаемость у всей когорты с локализованными формами СЮ за трехлетний период наблюдения составила 85%, общая выживаемость — 95%. **Заключение**. Блокада ангиогенеза при неблагоприятном прогнозе заболевания, установленном на основании уровня маркеров ангиогенеза в ткани опухоли, может быть эффективной у пациентов с неметастатическими формами опухолей семейства СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, прогностические маркеры, ангиогенез, диагностика и лечение.

(**Для цитирования**: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Прогнозирование клинического исхода и антиангиогенная терапия у пациентов детского возраста с неметастатическими формами саркомы Юинга. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):105–114. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1704)

ОБОСНОВАНИЕ

Наличие общих генетических поломок позволило объединить классическую саркому Юинга (СЮ) с нозологиями, ранее рассматриваемыми отдельно (экстраскелетная СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль), в общую группу — опухоли семейства саркомы Юинга [1–4]. Достижения в хирургии, химио- и лучевой терапии позволили добиться значимых результатов в выживаемости пациентов с локализованными формами заболевания: с 10% несколько десятилетий назад до 60–70% к настоящему времени. Для метастатических и рецидивных форм, к сожалению, показатели долгосрочной выживаемости остаются неудовлетворительными и не превышают 15–25% [3, 4].

Соответственно, наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза является классическим признаком плохого клинического исхода, однако при неметастатических (локализованных) формах прогнозирование для той 1/3 пациентов, которые не ответят на стандартное лечение и разовьют ранний рецидив, является актуальной задачей. Более того, стандартный химиотерапевтический план обладает достаточно высокой токсичностью, что увеличивает риск развития как индукционной смертности, так и количества вторичных индуцированных заболеваний; в связи с этим снижение цитотоксической нагрузки для пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом поможет уменьшить число этих отдаленных неблагоприятных событий [5, 6].

Размер опухоли, пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), центральная локализация и плохой ответ на индукционную химиотерапию рассматриваются как известные прогностические маркеры для неметастатической СЮ. Однако значения этих показателей имеют достаточно широкие диапазоны и на их основе сложно предопределить клинический исход заболевания на момент постановки диагноза. В современных базовых клинических протоколах все пациенты с локализованными формами СЮ получают индукционную химиотерапию по идентичным планам независимо от перечисленных выше критериев [7, 8]. Таким образом, новые подходы, подразумевающие изучение биологии опухоли посредством молекулярных маркеров, необходимы для стратификации пациентов перед системным лечением на группы неудовлетворительного и положительного исхода заболевания [9, 10].

Одним из таких направлений является ангиогенез — процесс формирования опухолью патологической сосудистой сети — и его центральный компонент — фактор роста эндотелия сосудов

(Vascular endothelial growth factor, VEGF) [11, 12]. Ранее у педиатрических пациентов с костными и мягкотканными саркомами мы исследовали широкий спектр генов, вовлеченных в процесс формирования сосудистой сети. Была изучена экспрессия генов VEGFA (включая изоформы 121, 165, 189), VEGFC, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, HIF1a (фактор индукции гипоксии). *TF* (тканевой фактор). TFPI1 (ингибитор путей тканевого фактора 1), TFPI2, uPA (активатор плазминогена урокиназного типа), PAI1 (ингибитор активатора плазминогена 1) [13]. Из этого спектра только уровни экспрессии *TFPI2* и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 значимо отличались у пациентов с неметастатическими и метастатическими формами сарком, т.е. в группах с известным хорошим и плохим клиническим исходом заболевания [13]. Мы предположили, что эти биологические маркеры будут также прогнозировать клинический исход только для случаев с локализованными формами СЮ, и использование блокады ангиогенеза уменьшит вероятность рецидива для пациентов группы с плохим прогнозом.

L. Kisialeu, T. Savitskaia, O. Aleinikova

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

Prediction of Clinical Outcome and Antiangiogenic Therapy for Pediatric Patients with Non-Metastatic Ewing's Sarcoma

Background. The standard systemic therapy is ineffective in one-third of patients with Ewing's sarcoma (ES) which leads to a relapse. An important objective is the early detection of any adverse events to correct the therapy plan in time. **Objective**. The aim of the study was to predict tumor resistance in patients and focus on timely treatment intensification. Methods. Data of 45 pediatric patients with ES was analyzed. During the first stage (group 1), we identified the mRNA expression levels of genes involved in the angiogenesis process which characterize an unfavorable outcome (Method: real-time PCR; Subject: tumor tissue prior to treatment). 25 patients were included in the first group: 20 — with non-metastatic, 5 — with metastatic forms of cancer. In the second phase (group 2), the strategy of the angiogenesis blockade was used in patients with predicted poor outcome. 20 patients with non-metastatic ES were included in the second group. From 2011 to 2014, the drug bevacizumab was administered with standard chemotherapy in 11 patients of the group with predicted adverse outcome. Results. The mRNA expression level of genes associated with angiogenesis can predict the clinical outcome for patients with non-metastatic ES. Angiogenesis blockade as a therapeutic approach was applied in patients with predicted poor outcome; event-free survival in the overall cohort with non-metastatic forms of ES for the 3-year follow-up was 85%, overall survival — 95%. Conclusion. Application of antiangiogenic therapy in patients with poor (based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue) prognosis may be efficient for pediatric patients with nonmetastatic ES.

Key words: angiogenesis, pediatric patients, Ewing's sarcoma, prognostic markers.

(*For citation*: Kisialeu L, Savitskaia T, Aleinikova O. Prediction of Clinical Outcome and Antiangiogenic Therapy for Pediatric Patients with Non-metastatic Ewing's Sarcoma. *Onkopediatria*. 2017;4(2): 105–114. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1704)

Целями исследования были поиск маркеров ангиогенеза, предсказывающих неблагоприятный исход при локализованных формах СЮ, и использование блокады ангиогенеза для таких пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Группа 1 (пациенты при определении молекулярной комбинации неблагоприятного исхода заболевания)

С февраля 2004 по октябрь 2011 г. была сформирована когорта из 25 пациентов (20 с локализованными, 5 с метастатическими формами) с СЮ, которые проходили диагностический комплекс и получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь (далее РНПЦ ДОГИ) [12]. Исследовался материал первичной опухоли, полученный в результате диагностического оперативного вмешательства (биопсии) до начала специального лечения. Пациенты, получавшие противоопухолевое лечение до взятия образца ткани, были исключены из исследования.

Критерием включения пациента в исследование было наличие достаточного количества материала и гистологическое, иммуногистохимическое молекулярно-биологическое подтверждение диагноза. Пациентам проводилось программное системное лечение, и осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия). Использовались 2 режима химиотерапии. Режим А базировался на схеме протокола ЕВРОЮИНГ (EuroEwing): индукционные блоки были четырехкомпонентными (винкристин, доксорубицин, ифосфамид и этопозид) [13], консолидирующая терапия —трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D). Индукционный режим Б в соответствии с рекомендациями американских детских онкологов предусматривал альтернирующие блоки винкристина/ доксорубицина/циклофосфамида и этопозида/ ифосфамида [6], консолидирующая терапия высокие дозы бусульфана и мелфалана с поддержкой периферическими стволовыми клетками [14]. Клинико-патологические данные пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов группы 1

Характеристики	Локализоваі n=	ные формы, 20	Метастатические формы, n=5		
	n	%	n	%	
Пол Мужской Женский	11 9	55 45	4 1	80 20	
Возраст, лет ≤14 >14	9 11	45 55	3 2	60 40	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.—макс.)	452 (166–733)	-	473 (323–1400)	-	
Гистологический вариант Юинг ПНЭО	16 4	80 20	5 0	100 0	
Анатомическая локализация Бедро Лучевая кость Лопатка Ребро Большеберцовая кость Малоберцовая кость Кости таза Позвоночник	7 1 1 2 4 1 3	35 5 5 10 20 5 15 5	1 - - 1 - 3	20 - - - 20 - 60 -	
Объем опухоли, мл медиана (минмакс.)	141 (25-430)	-	116 (62–986)	-	
Локализация Центральная Другая	4 16	20 80	3 2	60 40	
Операция Широкая резекция Частичная резекция Не выполнялась	11 1 8	55 5 40	- - 5	- - 100	
Локальный контроль Только операция Операция и облучение Только облучение	11 1 8	55 5 40	- - 5	100	
Химиотерапия Режим А Режим Б	5 15	25 75	2 3	40 60	

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов группы 1 (Окончание)

Характеристики		нные формы, 20	Метастатические формы, n=5		
	n	%	n	%	
Гистологический ответ Некроз ≥90% Некроз <90%	8 4	66 34	- -	- -	
Опухолевый транскрипт EWS/FLI1 EWS/ERG Не обнаружены транслокации 22-й хромосомы*	17 1 2	85 5 10	4 1 -	80 20 -	
Метастазы Только легкие Кости и костный мозг Легкие, кости и костный мозг	- - -	- - -	1 2 2	20 40 40	
Вид события Рецидив Жив в ремиссии	9 11	45 55	5 0	100 0	
Финальный исход Умер Жив в ремиссии	8 12	40 60	4 1	80 20	

Примечание. * — дважды в ткани опухоли не обнаружены транслокации EWS/FLI1, EWS/ERG, EWS-ETV1, EWS-E1AF, EWS-FEV. ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Группа 2 (проспективные пациенты с усилением терапии на основании наличия молекулярной комбинации неблагоприятного исхода заболевания)

С ноября 2011 по 2014 г. для пациентов с локализованными формами СЮ уровень экспрессии мРНК гена TFPI2 и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В случае наличия молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза стандартная терапия (режим А) была усилена посредством назначения препарата бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенная терапия не проводилась. Длительность бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Молекулярно-биологические методы

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

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

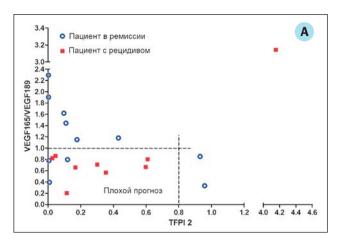
ПЦР в реальном времени для генов VEGFA и TFPI2 проводилась с использованием коммерческих систем TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems (Foster City, Калифорния), ID Hs00900054 и Hs00197918 мл соответственно.

Праймеры и зонды для количественной оценки *VEGF*-изоформ в реал-тайм ПЦР были использованы в соответствии с описанием Т. Gustafsson и соавт. [15].

ПЦР реал-тайм проводили в 20 мкл реакционной смеси с окончательным разведением 1× (Applied Biosystems, Калифорния) в соответствии с протоколом производителя и с помощью оборудования ІсусІег (Bio-Rad, Hercules, Калифорния) в режиме реального времени. Относительные величины информационной РНК генов в образцах были рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной тотальной РНК. Значения исследованных показателей были представлены в виде относительных величин.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing (лицензия GNU GPL). Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественны-



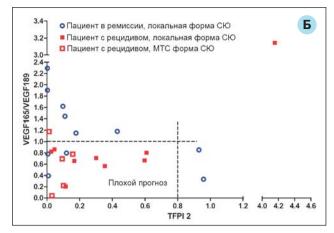


Рис. 1. Уровни экспрессии иРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* у пациентов только с локализованными формами саркомы Юинга (А) и в общей (локализованные и метастатические формы) группе (Б) *Примечание*. МТС — метастатическая форма.

ми показателями проводилась с использованием теста Манна—Уитни (U-критерий); сравнение в группах по индивидуальным параметрам — с помощью теста Пирсона (χ 2-критерий). Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана—Мейера. Различия в выживаемости оценивались с использованием логрангового теста (log-rank). Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались по тесту Грея (Gray). Все различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ Группа **1**

Исследование пациентов группы 1 подразумевает изучение образцов опухоли из первичных очагов у 20 пациентов с неметастатическими формами СЮ и 5 пациентов с IV стадией заболевания.

Уровни экспрессии иРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* оценивались в группе пациентов (n=9), развивших рецидив заболевания (на рис. 1 обозначены как «Пациент с рецидивом») в течение 3 лет от постановки диагноза и начала лечения (медиана времени до прогрессии 1,34 года; мин. 0,77 года, макс. 2,89 года), и в группе пациентов (n=11), находящихся в устойчивой длительной ремиссии (медиана наблюдения 4,51 года; 3,65— 6,59; на рис. 1 обозначены как «Пациент в ремиссии»).

Как представлено на рис. 1A, у 8 из 9 (89%) пациентов группы, развивших ранний рецидив заболевания, значение уровня экспрессии иРНК гена TFPI2 было менее 0,8. В то же время у тех же пациентов значение соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 было менее 1,0. Данная комбинация значений исследуемых онкомаркеров была обозначена как молекулярная комбинация неблагоприятного прогноза. Также в выделенную зону были определены 3 пациента с локальными формами СЮ, находящиеся в длительной ремиссии. Не определился в локализованную зону только 1 пациент с ранним рецидивом заболева-

ния, у которого были установлены максимальные уровни как экспрессии *TFPI2*, так и соотношения *VEGFA165/VEGFA189*. Остальные пациенты локализовались вне выделенной условной зоны, ограниченной на основании определенных значений. В данную группу вошли 8 (73%) из 11 пациентов с длительной ремиссией и 1 (11%) из 9 пациентов с рецидивом и описанными ранее максимальными показателями.

Мы исследовали, как изученная нами молекулярная комбинация классифицирует пациентов с метастатическими формами СЮ и известным плохим прогнозом исхода заболевания. Как показано на рис. 1Б, 4 (80%) из 5 пациентов с IV стадией заболевания были классифицированы в выделенную зону плохого прогноза, причем двое из них показали минимальные значения как экспрессии *TFPI2*, так и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189*; 1/5 (20%) не определился в группу плохого прогноза; клиническое описание развития его болезни представлено ниже.

Таким образом, 12 (86%) из 14 пациентов с плохим исходом заболевания характеризовались низким (<0,8) уровнем экспрессии иРНК

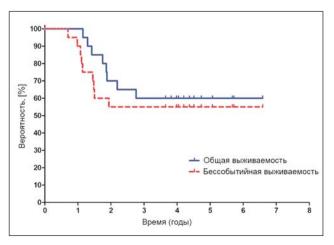
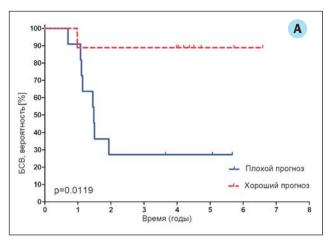


Рис. 2. Общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость пациентов с неметастатическими формами саркомы Юинга (группа 1)

Примечание. ОВ ($60\pm11\%$): n=20, живы 12; БСВ ($55\pm11\%$): n=20, без события 11.



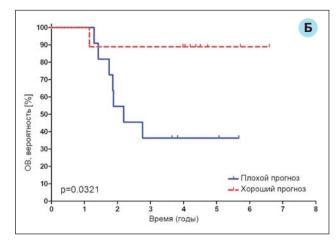


Рис. 3. Бессобытийная (A) и общая (Б) выживаемость пациентов с неметастатическими формами саркомы Юинга (группа 1) в зависимости от уровня экспрессии гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA165/VEGFA189*

Примечание. А — БСВ пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза: n=9, без события 8; $89\pm10\%$. БСВ пациентов с молекулярной комбинацией неблагоприятного прогноза: n=11, без события 3; $27\pm10\%$ (p<0,05). Б — ОВ пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза: n=9, живы 8; $89\pm10\%$. ОВ пациентов с молекулярной комбинацией неблагоприятного прогноза: n=11, живы 4; $36\pm13\%$ (p<0,05).

TFPI2 и одновременно низким (<1,0) уровнем соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли на момент постановки диагноза. Можно предположить, что нам удалось зафиксировать определенный фрагмент канцерогенеза, который характеризует уязвимость опухоли, а также может прогнозировать резистентность новообразования к системной терапии.

Для определения влияния установленной молекулярной комбинации на долгосрочные результаты лечения мы представили показатели ОВ и БСВ для всей когорты пациентов с локальными формами СЮ (рис. 2).

Как видно, пятилетняя БСВ и ОВ пациентов составила 55 и 66% с устойчивым выходом кривых на плато после трехлетнего периода наблюдения.

Далее мы определили долгосрочные показатели выживаемости у пациентов в зависимости от

распределения в группы хорошего и плохого исхода заболевания на основании установленной нами молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (рис. 3).

Как показано на рис. ЗА, пятилетняя БСВ пациентов с локальными формами СЮ и молекулярной комбинацией благоприятного прогноза составила 89%, в то время как у пациентов с молекулярной комбинацией неблагоприятного прогноза она была 27% (p<0,05). ОВ в сравниваемых группах (рис. ЗБ) составила 89 и 36% соответственно (p<0,05).

Мы оценили известные клинические прогностические маркеры у пациентов с локальными формами СЮ, разделенных на группы благоприятного и неблагоприятного исхода на основании значений молекулярных маркеров. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Клинико-патологические характеристики пациентов группы **1** с неметастатическими формами СЮ в группах с молекулярной комбинацией благоприятного и неблагоприятного прогноза

Характеристики	Группа благоприятного прогноза, n=9		Группа неблагоприятного прогноза, n=11		p
	n	%	n	%	
Пол Мужской Женский	5 4	56 44	6 5	55 45	0,9640
Возраст, лет ≤14 >14	5 4	56 44	4 7	36 64	0,3907
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.–макс.)	427 (166–732)	-	474 (311–733)	-	0,3423
Гистологический вариант Юинг ПНЭО	6 3	67 33	10 1	91 9	0,1775
Анатомическая локализация Бедро Лучевая кость Лопатка Ребро Большеберцовая кость Малоберцовая кость Кости таза Позвоночник	4 - - 1 3 - 1	44 - - 11 34 - 11	3 1 1 1 1 2 1	28 9 9 9 9 9 18 9	0,4231 0,3534 0,3534 0,8809 0,1775 0,3534 0,6595 0,3534

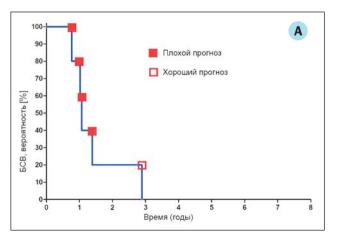
Таблица 2. Клинико-патологические характеристики пациентов группы **1** с неметастатическими формами СЮ в группах с молекулярной комбинацией благоприятного и неблагоприятного прогноза *(Окончание)*

Характеристики	Группа благоприятного прогноза, n=9		Группа неблагоприятного прогноза, n=11		р
	n	%	n	%	
Объем опухоли, мл медиана (минмакс.)	125 (25-430)	-	145 (37–330)	-	0,9697
Локализация Центральная Другая	1 8	11 89	3 8	27 73	0,3687
Операция Широкая резекция Частичная резекция Не выполнялась	5 1 3	56 11 33	6 - 5	66 - 44	0,9640 0,2567 0,5820
Локальный контроль Только операция Операция и облучение Только облучение	5 1 3	56 11 33	6 - 5	66 - 44	0,9640 0,2567 0,5820
Химиотерапия Режим А Режим Б	7 2	78 22	8 3	73 27	0,7952
Гистологический ответ Некроз ≥90% Некроз <90%	4 1	80 20	3 3	50 50	0,3031
Транслокация EWS/Fli1 EWS/Erg Не обнаружены транслокации 22-й	7 1	78 11	10	91 -	0,4132 0,2567
хромосомы*	1	11	1	19	0,8809
Вид события Рецидив Жив в ремиссии	1 8	11 89	8 3	73 27	0,0059
Финальный исход Умер Жив в ремиссии	1 8	11 89	7 4	64 26	0,0171

Примечание. * — дважды в ткани опухоли не обнаружены транслокации EWS/Fli1, EWS/ERG, EWS-ETV1, EWS-E1AF, EWS-FEV. ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль, $ЛД\Gamma$ — лактатдегидрогеназа.

На основании представленных данных констатировано отсутствие значимой разницы в сравниваемых группах при анализе таких показателей, как объем опухоли, уровень ЛДГ, пол, возраст, локализация, ответ на лечение и т.д.

При анализе группы пациентов с метастатической СЮ констатировано, что у всех пациентов наступил рецидив и впоследствии смертельный исход, связанный с основным заболеванием (рис. 4).



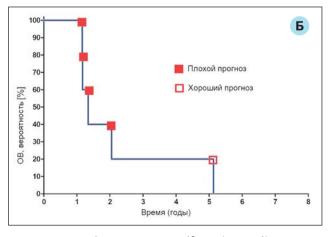


Рис. 4. Бессобытийная (A) и общая (Б) выживаемость пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга (группа 1) в зависимости от уровня экспрессии гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA*165/*VEGFA*189

Примечание. А — БСВ пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга: n=5, без события 0; 0%. Б — ОВ пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга: n=5, живы 0; 0%.

Однако необходимо отметить, что 1 пациент, который не был стратифицирован в зону неблагоприятного прогноза, имел до наступления рецидива длительный, практически трехлетний промежуток ремиссии. У данного пациента на момент постановки диагноза было констатировано массивное опухолевое метастазирование с поражением легких, костей и костного мозга. Более того, после наступления рецидива пациент ответил на 2-ю линию лечения, и общая выживаемость у него превысила 5 лет с момента постановки диагноза. С клинической точки зрения, такое течение метастатической формы заболевания является крайне благоприятной, но очень нехарактерной для СЮ, и, возможно, определение этого пациента в зону хорошего прогноза на основании молекулярных маркеров имело биологический смысл.

Группа 2

Для 11 (55%) из 20 пациентов группы 2 с прогнозируемым неблагоприятным исходом заболевания наряду со стандартной полихимиотерапией был использован бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока. У 9/20 пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом использовалась только стандартная полихимиотерапия, все они живы без событий. Показатели БСВ и ОВ были изучены для всей когорты пациентов с локализованной СЮ, в том числе для части пациентов, в которой антиангиогенная терапия была использована на основании уровня маркеров ангиогенеза.

Как представлено на рис. 5, за трехлетний период наблюдения показатели БСВ и ОВ составили 85 и 95% соответственно.

Из трех неблагоприятных исходов рецидив произошел у 2 пациентов, в одном случае констатирована смерть от сепсиса. Обращает на себя внимание тот факт, что оба рецидива были местными; пациентам проведен повторный локальный контроль (операция и лучевая терапия) и химиотерапия 2-й линии. Оба пациента живы без признаков рецидива на момент анализа.

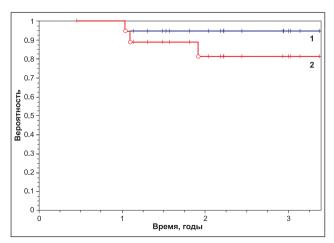


Рис. 5. Общая (1) и бессобытийная (2) выживаемость пациентов с неметастатическими формами саркомы Юинга (группа 2)

Примечание. 1 — OB (95 \pm 11%): n=20, живы 19; 2 — БСВ (85 \pm 11%): n=20, без события 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних десятилетий около 1/3 пациентов с неметастатическими формами опухолей семейства СЮ развивают химиорезистентность опухоли и, как следствие, ранний рецидив заболевания [5–7]. Классические клинические факторы прогноза (пол, возраст, размер опухоли, уровень ЛДГ и др.) характеризуются широким диапазоном и не влияют на стратификацию инициального лечения большинства современных протоколов терапии, что подразумевает поиск новых маркеров, связанных с пониманием молекулярной биологии опухоли [3, 4, 6–8].

Настоящее исследование сообщает о возможности прогнозирования клинического исхода заболевания и усиления терапевтического плана для пациентов с неметастатическими формами СЮ на основании маркеров, ассоциированных с процессами ангиогенеза, — уровней экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли перед началом терапии.

Прогностическая роль различных компонентов процесса ангиогенеза активно изучается на текущий момент при злокачественных новообразованиях. Первые исследования маркеров этого процесса свидетельствовали как о влиянии степени плотности микрососудов (Microvessel density, MVD) опухоли на терапевтический эффект, так и отрицали данный факт [16, 17]. Исследования профиля гена VEGF и его изоформ также показали противоречивые результаты [17, 18]. Существующие данные о роли изоформы VEGFA165 свидетельствуют как о повышенном ее уровне в клетках СЮ, так и о большей ее эффективности для опухоли по сравнению с VEGFA189. Обе изоформы потенцируют деление и миграцию эндотелиоцитов, но для VEGFA165-дефицитных опухолей отмечается уменьшение интенсивности миграции клеток в костный мозг [18, 20]. В нашем исследовании больший уровень соотношения VEGFA165 к VEGFA189 свидетельствовал о более благоприятном клиническом исходе заболевания. Функции *TFPI2* заключаются в контроле и стабилизации опухолевого процесса посредством ингибирования ангиогенеза и индукции апоптоза [19]. В соответствии с установленной биологической ролью высокий уровень экспрессии TFPI2 в нашем исследовании ассоциировался с лучшими показателями долгосрочной выживаемости пациентов с локализованными формами СЮ. Можно констатировать, что нам удалось зафиксировать комбинацию маркеров ангиогенеза, которая может выделить как уязвимые новообразования, так и устойчивые к цитостатической терапии.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [16–18]. В качестве первого опыта для СЮ североамериканские исследователи Детской

онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) использовали метрономную антиангиогенную терапию — винбластин и целекосиб совместно с базовой схемой [18, 20]. В настоящий момент в Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки проводятся несколько исследований эффективности блокады ангиогенеза при СЮ [17, 20]. В одном из них с 2007 г. американские исследователи используют бевацизумаб в режиме рандомизации вместе со стандартной химиотерапевтической схемой для пациентов, рефрактерных к индукционной полихимиотерапии (№ протокола NCT00516295) [20]. Кооперативная мультицентровая группа по изучению детской онкологии и гематологии, стартовавшая в 2008 г. в странах Западной Европы (Франция, Нидерланды, Италия, Великобритания), также основной своей целью заявляет оценку эффективности применения ингибитора роста сосудов опухоли бевацизумаба, но уже в первую линию лечения для детей от 2 до 17 лет с первично-метастатическими формами СЮ (№ протокола NCT00643565) [20]. В нашем исследовании бевацизумаб дополнял стандартную цитостатическую терапию пациентам с локализованными формами СЮ, у которых был спрогнозирован высокий риск возврата заболевания на основании уровней маркеров ангиогенеза в опухолевой ткани перед началом лечения. Более чем за трехлетний период наблюдения только у 2 пациентов констатирован продолженный рост опухоли в группе благоприятного прогноза (оба изначально классифицированы в группу неблагоприятного прогноза); все пациенты (n=9) находятся в ремиссии. Необходимо отметить, что в обоих случаях имел место местный, но не системный рецидив заболевания. Пациентам проведен повторный локальный контроль (операция, лучевая терапия) и полихимиотерапия 2-й линии: оба живы на момент анализа. Можно предположить, что благодаря примененной тактике в значительной степени был блокирован процесс микрометастазирования, и манифестация возврата заболевания не была выраженной. Показатели ОВ и БСВ для всей когорты составили 95 и 85% соответственно. Полученные результаты рассматриваются как предварительные, и исследование будет продолжено с целью увеличения количества пациентов и сроков наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение локализованных форм СЮ с неблагоприятным исходом возможно на основании уровня экспрессии маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед началом терапии. Блокада ангиогенеза у пациентов с плохим прогнозом заболевания может быть эффективной при неметастатических формах СЮ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Государственного научно-технического комитета Республики Беларусь. Государственная регистрация № 20090665. Государственная научно-техническая программа «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Петрович С.В., Алейникова О.В., Лапотентова Е.С., и др. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь // Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. 2004. №1 С. 3–11. [Petrovich SV, Aleinikova OV, Lapotentova ES, et al. Osobennosti zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami detei pervogo goda zhizni v Respublike Belarus'. Medikobiologicheskie aspekty avarii na Chernobyl'skoi AES. 2004;1:3–11. (In Russ).]
- 2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Онкопедиатрия. 2014. Т.1. №1 С. 7–12. [Men TKh, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiology of childhood cancer in Russia. Oncopediatrics. 2014;1(1):7–12. (In Russ).]
- 3. Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972

- and 1992. *Eur J Cancer*. 2004;40(1):73–83. doi: 10.1016/j.ejca.2003.08.022.
- Padhhye B, McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. *CancerForum*. 2010;34(3):128–134.
- Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy — a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):894–900. doi: 10.1002/pbc.21233.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Doseintensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2536–2541. doi: 10.1200/ JC0.2008.19.1478.
- Shukla N, Schiffman J, Reed D, et al. Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's

- Oncology Group. *Front Oncol.* 2013;3:141. doi: 10.3389/fonc.2013.00141.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4385– 4393. doi: 10.1200/JC0.2008.16.5720.
- Scotlandi K, Remondini D, Castellani G, et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. J Clin Oncol. 2009;27(13):2209–2216. doi: 10.1200/JC0.2008.19.2542.
- 10. Ordycez JL, Osuna D, Herrero D, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? *Cancer Res.* 2009;69(18):7140–7150. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4041.
- Savitskaya TV, Kisialeu LP, Lipay NV. The mRNA expression of various angiogenesis-related genes in pediatric sarcomas and nonmalignant lesions of tissue. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(1):28–37. doi: 10.3109/08880018.2011.628366.
- Petrovich S, Aleinikova O, Shumikhina T. [Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. (In Russ).] Problems in oncology. 2002;48(3):301–305.
- 13. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):22–29. doi: 10.1002/pbc.20820.
- 14. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolida-

- tion in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3997–4002. doi: 10.1200/JC0.2006.05.7059.
- 15. Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, et al. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletalmuscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(6):2137–2146. doi: 10.1152/japplphysiol.01402.2004.
- 16. Schaefer KL, Eisenacher M, Braun Y, et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008;44(5):699–709. doi: 10.1016/j. ejca.2008.01.020.
- 17. Reddy K, Cao Y, Zhou Z, et al. VEGF165 expression in the tumor microenvironment influences the differentiation of bone marrow-derived pericytes that contribute to the Ewing's sarcoma vasculature. *Angiogenesis*. 2008;11(3):257–267. doi: 10.1007/s10456-008-9109-1.
- 18. Reddy K, Zhou Z, Schadler K, et al. Bone marrow subsets differentiate into endothelial cells and pericytes contributing to Ewing's tumor vessels. *Mol Cancer Res.* 2008;6(6):929–936. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2189.
- 19. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zimnoch L, et al. Immunohistochemical localization of tissue factor pathway inhibitor-2 in human tumor tissue. *Thromb Haemost.* 2003; 90(1):140–146.
- 20. DuBois S, Marina N, Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. *Cancer*. 2010;116(3):749–757. doi: 10.1002/cncr.24844.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **p. mail:** t apylitatic @mail.ru. **OPCID:** http://oraid.org/0000.0003.0761.5354

e-mail: t.savitskaia@mail.ru, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0761-5254

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

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,

e-mail: aleinikova2004@mail.ru, **ORCID**: http://orcid.org/0000-0003-0143-1921

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1705

Е.И. Кузнецова¹, Н.Л. Горбачевская^{2, 3}

- ¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация
- ² Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
 ³ Научная лаборатория Федерального ресурсного центра Московского государственного психолого-педагогического университета, Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. У детей, излеченных от лимфоидных опухолей, выживаемость более 5 лет составляет до 80%. Однако могут возникать отдаленные последствия. Оценка функционального состояния центральной нервной системы излеченных пациентов в отдаленные сроки недостаточно изучена. **Цель** исследования: оценка функционального состояния головного мозга подростков в ремиссии, излеченных от лимфоидных опухолей. **Методы**. У 16 подростков (8 юношей и 8 девушек) в возрасте от 11 до 20 лет (средний возраст 14 лет), излеченных от лимфоидных опухолей (острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы) и находящихся в ремиссии в течение 5-12 лет, заболевания были диагностированы в период от 2 до 14 лет жизни. Все пациенты получили противоопухолевое лечение по программе mBFM-90. Проведено исследование электро- (ЭЭГ), эхо- и реоэнцефалограмм. Группа ЭЭГ-сравнения — здоровые дети. **Результаты**. У большинства подростков (70%) в настоящее время имелись жалобы на головные боли, нарушение сна, головокружение. При исследовании у них выявлены признаки замедления венозного оттока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий, а также признаки ликвородинамических нарушений. Сравнительное ЭЭГ-картирование (спектральные характеристики ЭЭГ у подростков в ремиссии сравнивали с нормативной базой ЭЭГ-данных) показало, что для подростков в ремиссии в целом характерно снижение амплитуды биоэлектрической активности. Значения спектральной мощности были достоверно уменьшены в бета-1 и бета-2 полосах частот (p<0,05). Заключение. Наибольшие изменения выявлены у тех подростков в ремиссии, возраст которых к началу лечения не достиг 6 лет, и которым проводили профилактическое краниальное облучение. Помимо общего снижения амплитуды колебаний у этих детей отмечено увеличение индекса тета-активности в лобных зонах коры головного мозга. Данные нейробиологических исследований могут быть использованы для разработки индивидуальных программ реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: подростки, лимфоидные опухоли, ремиссия, электроэнцефалограмма, реоэнцефалограмма, эхоэнцефалограмма.

(**Для цитирования**: Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л. Биоэлектрическая активность головного мозга и функциональное состояние сосудов мозга у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):115–122. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1705)

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность лимфобластных лейкозов/лимфом в педиатрической популяции достигает 42% среди всех онкологических заболеваний у детей. При этом на долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится до 78–80% наблюдений, чаще среди детей в возрасте 2–5 лет [1], на долю неходжкинских лимфом (НХЛ) — 2–10% случаев, которые диагностируются, как правило, в возрасте 5–9 лет. Основным видом лечения детей с лимфоидными опухолями является полихимиотерапия. Детям, имеющим высокий риск развития нейролейкоза, дополнительно проводится краниальное облучение. Эффективность лечения детей с лимфоидными опухолями достигает 90% [2], выживаемость более 5 лет — до 80% [3]. Однако у излеченных подростков могут возникать отдаленные последствия [4, 5]. Так, по данным литературы, у пациентов с лимфоидными опухолями, получавших лечение в возрасте от 1 до

4 лет жизни, имеется риск развития отдаленных последствий в виде когнитивного дефицита, особенно при краниальном облучении. Структурные повреждения белого вещества, обусловленные профилактическим облучением мозга, имеют тенденцию к длительному сохранению [6]. Таким образом, чрезвычайно важной становится оценка функционального состояния центральной нервной системы в отдаленный период ремиссии. При этом наиболее доступным и информативным биологическим методом оценки функционального состояния головного мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ). Методы реоэнцефалографии (РЭГ) и эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ) позволяют оценить

функциональное состояние сосудов головного мозга и ликвородинамику. Исследования будут способствовать направленной коррекции возникающих нарушений и разработке индивидуальных программ реабилитации.

Цель исследования: оценка функционального состояния головного мозга у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от онкогематологических заболеваний.

МЕТОДЫ Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование результатов электро-, эхо- и реоэнцефалограмм

Elena I. Kuznetsova¹, Natalia L. Gorbachevskaya^{2, 3}

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
 Moscow, Russian Federation
 ² Center of Mental Health, Moscow, Russian Federation
 ³ Scientific Laboratory of the Federal Resource Center of the Moscow City Psychological and Pedagogical University, Moscow, Russian Federation

Bioelectric Activity of the Brain and Brain Blood Vessels Functioning in Adolescents in a Long-Term Remission (5–12 Years) Recovered from Lymphoid Tumors

Background: The five-year survival rate in children recovered from lymphoid tumors is up to 80%. However, long-term consequences may occur. Evaluation of the CNS functional state has not been studied sufficiently in a long-term follow-up of cured patients. Objective: Evaluation of the functional state of the brain in patients in remission recovered after treatment for lymphomas. Methods: The study enrolled 16 adolescents (8 boys and 8 girls) aged 11 to 20 years (mean age 14 years) in remission for 5–12 years recovered from lymphoid tumors (ALL and NHL). The subjects were diagnosed at the age of 2 to 14 years. All patients received antitumor treatment according to the mBFM-90 protocol. The results of electroencephalogram (EEG), echoencephalogram, and rheoencephalogram examinations were studied. The EEG comparison group included healthy children. Results: At the time of the conducted study, in most cases (70%) complaints involved headaches, sleep disturbance, and dizziness. After examination signs of retardation of venous outflow in the basins of internal carotid and vertebral arteries were revealed, as well as signs of liquorodynamic disturbances. Comparative EEG mapping (spectral characteristics of EEG in adolescents in remission were compared with the normative database of EEG records) demonstrated general decrease in amplitude of bioelectrical activity in adolescents in remission. The spectral power values (SM) were reliably reduced in beta-1 and beta-2 frequency bands (p<0.05). **Conclusion**: The greatest changes were observed in those adolescents in remission who was younger than 6 years at the beginning of the treatment and underwent prophylactic cranial irradiation. In addition to a general decrease in the amplitude of the oscillations, they had an increase in the theta-activity index in the frontal areas of the cerebral cortex. The data of neurobiological research can be used to develop individual rehabilitation programs for children with oncohematological diseases.

Key words: adolescents, lymphoid tumors, remission 5–12 years, electroencephalogram, rheoencephalogram, echoencephalogram.

(**For citation**: Kuznetsova Elena I, Gorbachevskaya Natalia L. Bioelectric Activity of the Brain and Brain Blood Vessels Functioning in Adolescents in a Long-Term Remission (5–12 Years) Recovered from Lymphoid Tumors. *Onkopediatria*. 2017;4(2):115–122. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1705)

пациентов, находящихся в ремиссии, с группой здоровых сверстников.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты в возрасте 11–20 лет, излеченные от лимфоидных опухолей и находящиеся в ремиссии от 5 до 12 лет.

Условия проведения

Исследование проведено в Научно-исследовательских институтах клинической онкологии и детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦим. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование охватывает период 2002-2005 гг.

Описание исследования

В 2002–2005 гг. обследованы 16 подростков, из них 8 юношей и 8 девушек, в возрасте от 11 до 20 лет (средний возраст 14 лет), излеченных от ОЛЛ, НХЛ и находящихся в ремиссии от 5 до 12 лет.

Возраст детей при диагностике заболевания составил от 2 до 14 лет. Все пациенты ранее находились в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и получили противоопухолевое лечение по программе m-BFM-90. Программа включала интенсивные курсы полихимиотерапии с применением таких препаратов, как винкристин, L-аспарагиназа, метотрексат в высоких дозах ($1-5 \text{ г/m}^2$). С целью профилактики нейролейкоза пациентам с ОЛЛ проводилось краниальное облучение в суммарной дозе 12–18 Грей. Дети были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста, в котором проводилась терапия: от двух до 6 лет — 7 пациентов, из них 4 с ОЛЛ и 3 с НХЛ (1-я подгруппа); после 6 лет — 9 пациентов, из них 6 с НХЛ и 3 ОЛЛ (2-я подгруппа).

Методы регистрации исходов Нейробиологические методы

Для оценки биоэлектрической активности головного мозга использовали электроэнцефалографию (ЭЭГ). Запись осуществляли на 16-канальнейрокартографе «Нейро-КМ» (Россия). Электроды располагали по международной схеме «10-20». Исследование проводили в монополярных отведениях в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Количественную обработку ЭЭГ осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с помощью системы топографического картирования «BrainSys» (Россия). Результаты спектрального анализа ЭЭГ выводили в виде абсолютных (Power) и относительных значений спектральной мощности (Power%), в полосах частот ЭЭГ от 1 до 30 Гц с шагом 1 Гц. Сравнение значений мощности всей исследованной группы проводили с использованием Z-статистики, когда данные ЭЭГ каждого пациента из группы сравнивали с данными нормативной базы ЭЭГ здоровых детей того же возраста. Сравнивали показатели ЭЭГ всей группы и в зависимости от возраста, в котором проводилась терапия (в 1-й и 2-й подгруппах).

Оценку ликвородинамики проводили методом ЭхоЭГ при помощи эхоэнцефалоскопа «ЭЭС-11» (Россия) используя пьезодатчики 1,76 мГц. Для контроля показателей использовали общепринятые нормы. Этой методикой были обследованы 12 подростков. Оценку функционального состояния сосудов головного мозга проводили методом РЭГ. Запись осуществляли с помощью реографа «4РГ-2М» (Россия) с автоматизированной системой исследования мозгового кровообращения с применением фронтомастоидальных (frontalmastoidal, FM) и окципитомастоидальных (occipitalmastoidal, OM) отведений. FM отражает состояние кровообращения в бассейнах внутренних сонных артерий, ОМ — в бассейнах позвоночных артерий. Оценивали пульсовое кровенаполнение А (в Омах), периферическое сопротивление сосудов В/А (%), венозный отток ВОА (%). Этой методикой обследованы 9 подростков

Клиническое состояние оценивали в баллах от 1 до 4:

- 1 балл жалоб нет;
- 2 балла жалобы на головные боли;
- З балла частые головные боли, головокружение, нарушение сна;
- 4 балла головные боли в сочетании с бессонницей, эмоциональной лабильностью.

Статистический анализ

Данные обрабатывали при помощи стандартного пакета Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft Inc., США).

Корреляционный анализ проводили по коэффициентам корреляции (r) Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства подростков (70%) были жалобы на головные боли, иногда локальные, в половине случаев сочетающиеся со слабостью, сонливостью, головокружениями, носовыми кровотечениями, нарушениями сна. Двое подростков в возрасте 10 и 14 лет находились на домашнем обучении. Клинические проявления были больше выражены у пациентов, которые проходили лечение до достижения 6 лет (средний балл 2,7), чем у тех, кто получал терапию в возрасте 7 лет и старше (средний балл 2,0), но различия не достигали уровня значимости ($t_{3мп}$ =1,7).

Анализ РЭГ показал, у 4/9 (44%) пациентов имелись повышение периферического сопротивления сосудов и замедление венозного оттока. У 2 пациентов были признаки неустойчивости сосудистого тонуса, у 1 — снижение пульсового кровенаполнения. Средние значения показателей РЭГ у всех обследованных подростков в ремиссии

отражены в табл. [7], из которой видно, что средние значения показателей пульсового кровенаполнения в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий были в пределах нормы. Отмечали небольшое снижение пульсового кровенаполнения в бассейне позвоночных артерий. Значения периферического сопротивления сосудов были в нормативных границах, однако отмечены повышенные значения ВО (%) в отведениях FM и ОМ, что свидетельствовало о замедлении венозного оттока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий. В группах в зависимости от возраста начала терапии показатели РЭГ не отличались. По данным ЭхоЭГ у 3/12 (25%) пациентов отмечались расширение III желудочка до 6-7 мм и усиление пульсации латеральных эхо-сигналов до 70-80%. Сравнение значений спектральной мощности ЭЭГ всей исследованной группы с нормативной базой данных здоровых испытуемых того же возраста показано на рис. 1: у всех подростков обнаружено снижение амплитуды фоновой активности, а также значимое уменьшение значений спектральной мощности в полосе бета-1 и бета-2 частот во всех зонах коры (p<0,05). Отмечено незначительное увеличение тета-активности в лобно-централь-

ных зонах коры и альфа-2 активности в височных зонах коры.

Поскольку дети получали терапию в разном возрасте, мы сравнили отдельно обе подгруппы пациентов, получивших терапию в дошкольном и школьном возрасте с нормативной базой данных. Сравнительное ЭЭГ-картирование обнаружило в 1-й подгруппе увеличение значений относительной спектральной мощности в тета-полосе частот в лобных зонах коры головного мозга наряду с уменьшением значений спектральной мощности в бета-полосах частот (рис. 2). Во 2-й подгруппе отличия от нормы наблюдались преимущественно в бета-полосе частот (рис. 3).

Выраженность клинических проявлений (головная боль, бессонница, головокружение и др.) оказалась связанной со значениями спектральных характеристик ЭЭГ у подростков в ремиссии.

Была выявлена обратная зависимость между баллом клинических проявлений и значениями мощности в бета-1 диапазоне (14–17 Гц) в центральных областях (r=-0,56; p<0,05) и значениями мощности в альфа-1 диапазоне (8–9 Гц) в центральных областях (r=-0,57; p<0,05). Обнаружена прямая зависимость в полосе альфа-3 (11–12 Гц)

Таблица. Средние значения РЭГ-показателей у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от онкогематологических заболеваний (M±SD) (n=9)

Отведения	FMd	FMs	FM (в норме)	OMd	OMs	ОМ (в норме)
А (Ом)	0,16±0,07	0,15±0,06	0,12-0,20	0,10±0,04	0,09±0,06	0,10-0,15
B/A (%)	74,08±19,3	75,2±29,6	60-80	80,36±27,6	74,09±28,03	60-80
BOA (%)	27,4±11,2	21,8±23,2	0-20	35,18±19,8	29,4±18,9	0-20

Примечание. FM d/s — фронтомастоидальные отведения справа/слева, OM d/s — окципитомастоидальные отведения справа/слева. Значения показателей в норме по [7].

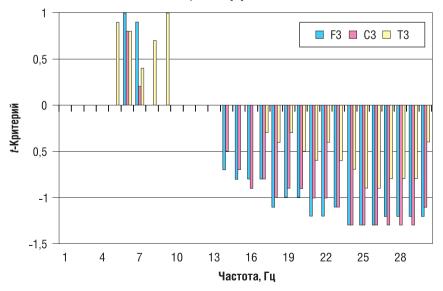


Рис. 1. Различия средних значений спектральной мощности (Power) ЭЭГ по t-критерию Стьюдента у подростков в ремиссии в результате сравнения с нормативными данными для отведений от левой лобной (F3), левой центральной (C3) и левой височной (Т3) областей Примечание. По оси X — частота (Γ ц), по оси Y — значения t-критерия Стьюдента. Значимо отличны от нуля при -2,2 > t > 2,2 (p < 0,05).

По сравнению с нормой незначительное уменьшение мощности в бета-диапазоне (14—29 Гц) во всех зонах коры. Отмечается незначительное увеличение мощности в полосе тета (6 Гц) в лобно-центральных отведениях и в полосе альфа-2 активности — в височных.

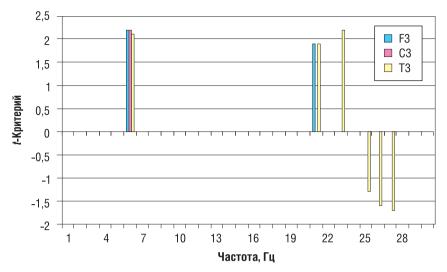


Рис. 2. Различия средних значений спектров относительной мощности (Power%) по *t*-критерию Стьюдента в результате сравнения с нормативными значениями группы подростков в ремиссии лимфоидных опухолей с началом терапии в дошкольном возрасте (1-я подгруппа; n=7) для отведений от левой лобной (F3), левой центральной (C3) и левой височной (Т3) областей

Примечание. Обозначения такие же, как на рис. 1. Значимо отличны от нуля при 2,2 > t > 2,2 (p < 0,05). По сравнению с нормой выявлено значимое увеличение значений мощности в полосе 6-7 Γ ц в лобно-центральных и височных областях (p < 0,05).

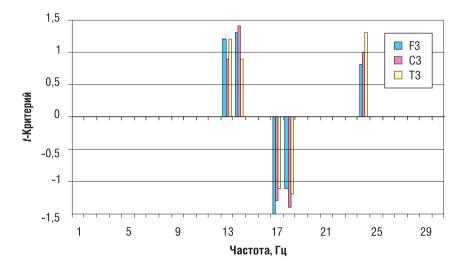


Рис. 3. Различия средних значений спектров относительной мощности (Power%) по *t*-критерию Стьюдента в результате сравнения с нормативными данными группы подростков в ремиссии лимфоидных опухолей с началом терапии в школьном возрасте (2-я подгруппа; n=9) для отведений от левой лобной (F3), левой центральной (C3) и левой височной (T3) областей.

Примечание. Обозначения те же. По сравнению с нормой изменения в диапазонах 14-20 и 21-26 Гц.

в теменно-затылочных областях (r=0,60; p<0,05). Другими словами, чем больше выражены клинические проявления, тем ниже у подростков амплитуда сенсомоторного ритма в альфа-1 и бета-1 полосах частот и больше представлен высокочастотный компонент альфа-ритма. Помимо этого, у пациентов, получивших лечение в дошкольном возрасте, выявлена значимая связь между клиническими проявлениями и значениями мощности в полосе дельта (2–3 Гц) в лобно-центральных областях (r=0,90; p<0,01).

В качестве примера на рис. 4 приведено ЭЭГисследование пациентки Д.Е., 18 лет, в ремиссии ОЛЛ 12 лет, которой проводили химиолучевую профилактику нейролейкоза (краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр) в дошкольном возрасте. При обследовании девушка жаловалась на частые головные боли, страхи. В ЭЭГ отмечалось преобладание низкоамплитудной (15-25 мкВ) медленной активности, преимущественно в лобно-центральных областях. Альфа-ритм частотой 11-12 Гц амплитудой 35 мкВ регистрировался в виде коротких фрагментов в теменно-затылочных областях. На рис. 5 показано сравнение с нормой. Сравнительное ЭЭГ-картирование обнаружило снижение по сравнению с нормой амплитуды фоновой активности практически во всех зонах коры (p<0,05) и увеличение индекса дельта-активности (3-4 Гц) во всех зонах коры с фокусом в лобно-центральных отведениях (р<0,05). По данным ЭхоЭГ имелись расширение III желудочка до 6-7 мм, усиление пульсации латеральных эхосигналов до 70%, что свидетельствовало о легкой внутричерепной гипертензии.

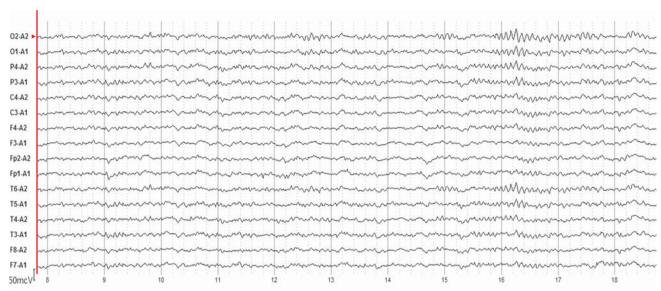


Рис. 4. ЭЭГ пациентки Д.Е., 18 лет, с ремиссией острого лимфобластного лейкоза в течение 12 лет. Отмечается снижение амплитуды фоновой активности. Альфа-ритм частотой 11–12 Гц амплитудой 35 мкВ слабо выражен, регистрируется в виде групп в отведениях от теменно-затылочных областей: P4, P3, O2, O1

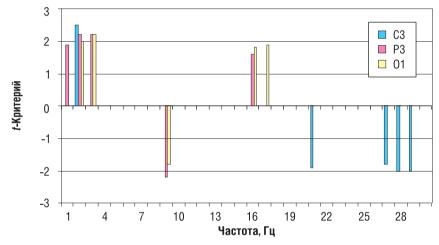


Рис. 5. Результат сравнительного ЭЭГ-картирования. Различия значений относительной мощности (LnRelP) по *t*-критерию Стьюдента в результате сравнения ЭЭГ пациентки Д.Е., 18 лет, в длительной ремиссии (12 лет) острого лимфобластного лейкоза со значениями в норме: для отведений от левой центральной (С3), теменной (Р3) и затылочной (О1) областей

Примечание. Обозначение те же. По сравнению с нормой обнаружено значимое увеличение относительной мощности в полосе дельта $(2-3 \ \Gamma \text{ц})$ с преобладанием в лобно-центральных областях (p<0,05); уменьшение мощности в альфа-полосе $(9 \ \Gamma \text{ц})$ и увеличение мощности бета-1 $(16-18 \ \Gamma \text{ц})$ в теменно-затылочных областях (p<0,05). Уменьшение мощности в полосе бета-2 $(21-22 \ \text{u}\ 28-29 \ \Gamma \text{ц})$ в левой центральной области (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное нейробиологическое исследование подростков, излеченных от лимфоидных опухолей (ремиссия свыше 5 лет), выявило определенные изменения, свидетельствующие о нарушениях функционального состояния головного мозга. По данным РЭГ обнаружены умеренные гемодинамические нарушения в виде замедления венозного оттока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий. При этом показатели не зависели от возраста, в котором проводилось лечение. В наших предшествующих исследованиях показано, у детей с лимфоидными опухолями во время терапии и после ее окончания имелись гемодинамические нарушения в виде снижения кровенаполнения, повышения тонуса сосудов и затрудненного венозного оттока [8]. По-видимому, именно с этим можно

связать обнаруженные клинические проявления в виде головной боли, слабости, нарушений сна. По данным ЭхоЭГ у этих пациентов также имелись признаки легкой внутричерепной гипертензии. Для ЭЭГ подростков в ремиссии характерно снижение амплитуды фоновой активности. При этом наибольшие изменения выявлены у подростков, которые получали лечение в дошкольном возрасте, особенно у тех, которым проводили профилактическое краниальное облучение. У пациентов, возраст которых к началу лечения не достиг 6 лет, выявлено увеличение тета-полосы частот 6-7 Гц в лобно-центральных областях, что может свидетельствовать о снижении тормозной функции лобных зон коры головного мозга [9]. У этих же детей была выявлена тесная связь клинических проявлений с мощностью в полосе дельта-частот в лобных областях (r=0,90),

что может отражать ликвородинамические нарушения. Эти изменения могли стать причиной когнитивных и поведенческих проблем у 2 подростков в возрасте 10 и 14 лет из нашей выборки, которые получали лечение в дошкольном возрасте и в настоящее время находятся на домашнем обучении, поскольку не смогли обучаться в условиях средней школы. Данные литературы также свидетельствуют о снижении нейрокогнитивного функционирования в отдаленном периоде у детей с ОЛЛ, получивших облучение головного мозга в дошкольном возрасте, и у молодых взрослых, излеченных в детском возрасте от ОЛЛ [10-12]. Также имеются сообщения о нарушении концентрации внимания и памяти у детей и подростков с ОЛЛ в отдаленные сроки ремиссии (4-12 лет) [13]. У подростков, которые получили лечение в возрасте старше 6 лет, выявлена зависимость клинических проявлений от соотношения низко- и высокочастотных компонентов альфа-ритма, что может указывать на «снижение уровня психофизиологической пластичности» [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков в ремиссии (5—12 лет) ОЛЛ и НХЛ выявлены определенные нарушения функционального состояния головного мозга, которые более выражены у тех пациентов, которые получали терапию, особенно включающую краниальное облучение, в дошкольном возрасте. Несмотря на длительную ремиссию, эта категория пациентов нуждается в помощи психологов и в отдаленные сроки. Данные нейробиологических исследований должны служить основой для разработки индивидуальных программ реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями.

источник финансирования

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина; 2009. 384 с. [Mentkevich GL, Mayakova SA. Leikozy u detei. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. 384 р. (In Russ).]
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Переводчиковой Н.И. М.;
 2011. 511 с. [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevanii. Ed by Perevodchikova N.I. Moscow; 2011. 511 р. (In Russ).]
- Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, et al. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010;24(2):309-319. doi: 10.1038/leu.2009.258.
- 4. Aytaç S, Yetgin S, Tavil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):1–7.
- 5. Winick N. Neurocognitive outcome in survivors of pediatric cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(1):27 33. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834255e9.
- Khong PL, Leung LH, Fung AS, et al. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):884– 890. doi: 10.1200/JC0.2005.02.4505.
- Соколова И.В. Оценка функционального состояния сосудов головного мозга методом двух-компонентного анализа реоэнцефалограммы. Методические рекомендации. М.; 1987. 24 с. [Sokolova IV. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya sosudov golovnogo mozga metodom

- dvukhkomponentnogo analiza reoentsefalogrammy. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 1987. 24 p. (In Russ).]
- 8. Кузнецова Е.И. Нейробиологические характеристики нейротоксичности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии: Автореф. дис. ...докт. биол. наук. М.; 2014. 53 с. [Kuznetsova El. Neirobiologicheskie kharakteristiki neirotoksichnosti u detei s limfoidnymi opukholyami pri programmnoi terapii. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 53 p. (In Russ).]
- 9. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.; 2000. 43 с. [Gorbachevskaya NL. Osobennosti formirovaniya EEG u detei v norme i pri raznykh tipakh obshchikh (pervazivnykh) rasstroistv razvitiya. [dissertation abstract] Moscow; 2000. 43 p. (In Russ).]
- von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, et al. Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *J Cancer*. 2003;39(3):359–365. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00260-5.
- 11. Schatz J, Kramer JH, Ablin AR, Matthay KK. Visual attention in long-term survivors of leukemia receiving cranial radiation therapy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(2):211–220. doi: 10.1017/S1355617704102075.
- 12. Edelstein K, D'agostino N, Bernstein LJ, et al. Longterm neurocognitive outcomes in young adult survi-

- vors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(6):450–458. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820d86f2.
- 13. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, et al. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(5):320–328. doi: 10.1002/mpo.10055.
- 14. Панюшкина С.В. Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами: Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2000. 307 с. [Panyushkina SV. Elektroentsefalograficheskie zakonomernosti dinamiki neiromediatornykh protsessov u bol'nykh s nevroticheskimi rasstroistvami. [dissertation] Moscow; 2000. 307 р. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», руководитель научной лаборатории Федерального ресурсного центра Московского городского психолого-педагогического университета

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34, **тел**.: +7 (499) 617-71-74,

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

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1706

М.Ю. Рыков^{1, 2}, А.А. Петраш¹, Т.Х. Мень¹

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация
² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. Согласно Приложениям к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», при лечении детей с онкологическими заболеваниями допустимо использовать лишь центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (ЦКПВ), и имплантируемые венозные порт-системы (ИВПС). **Цель исследования**: определить показания для использования ЦКПВ и ИВПС при лечении детей с онкологическими заболеваниями. Методы. В анализ вошли сведения о 80 пациентах в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым в 2016–2017 гг. были установлены 35 (43,7%) ЦКВП и 45 (56,3%) ИВПС. Установки ЦКПВ и ИВПС осуществлялись с применением ультразвуковой навигации для пункции периферических или магистральных вен. При установке ИВПС во всех случаях использована интраоперационная рентгеноскопия, при установке ЦКПВ в 32 (91,4%) случаях использовались внешние анатомические ориентиры, в 3 (8,6%) — интраоперационная рентгеноскопия. **Результаты**. При установке ЦКПВ миграция дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови была отмечена у 6 (17,1%) пациентов, при установке ИВПС — у 9 (20%). Эксплуатационные осложнения у пациентов с ИВПС и ЦКПВ имели место в 8 (10%) случаях, которые привели к удалению 3 (3,8%) систем венозного доступа. Заключение. ЦКПВ и ИВПС характеризуются безопасностью установки и минимальным процентом эксплуатационных осложнений. В случае если предполагаемая продолжительность лечения пациента не превышает 6 мес, рекомендуется использовать ЦКПВ, при более длительном лечении — целесообразнее ИВПС.

Ключевые слова: детская онкология, венозный доступ, центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, качество медицинской помощи, имплантируемые венозные портсистемы.

(**Для цитирования**: Рыков М.Ю., Петраш А.А., Мень Т.Х. Системы венозного доступа как индикаторы качества оказания медицинской помощи: сравнительный анализ центральных катетеров, вводимых через периферическую вену, и имплантируемых венозных порт-систем. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):123–130. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1706)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно Приложениям к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации N° 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» детям с онкологическими заболеваниями в числе прочего кри-

терии регламентируют системы венозного доступа, используемые для проведения химиотерапии (табл. 1) [1].

Данная статья отражает результаты сравнительного анализа систем венозного доступа, разрешенных к применению при лечении детей с солидными опухолями, — центральных катетеров, вводимых через периферическую вену (ЦКПВ), и имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС).

¹ Вступает в силу с 01.07.2017 г.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное проспективное исследование

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с онкологическими заболеваниями, которым с целью проведения полихимиотерапии устанавливали ЦКПВ или ИВПС. Критерии исключения:
- удаление ЦКПВ или ИВПС;
- выбывание из наблюдения.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее НИИ ДОГ).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 01.2016 г. – 03.2017 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам были установлены следующие модели систем венозного доступа:

- 1) однопросветные ЦКПВ диаметром 3F² (21 пациент; 60%) и 4F (14; 40%);
- 2) ИВПС с катетером диаметром 4,5F и размерами камеры \sim 22×18×8,7 мм, объемом камеры 0,15 мл и весом камеры \sim 3 г (3 пациента в возрасте до 3 лет; 6,7%);
- 3) ИВПС с катетером диаметром 6F, размерами камеры $22\times18\times8,7$ мм, объемом камеры 0,15 мл, весом камеры 3-6 г (2 пациента в возрасте от 3 до 5 лет; 4,5%);
- 4) ИВПС с катетером диаметром 6F, размерами камеры порта 26×22×9,5 мм, объемом камеры 0,25 мл, весом камеры 6 г (24 пациента в возрасте от 5 до 12 лет; 53,4%);
- 5) ИВПС с катетером диаметром 8,5F, размерами камеры порта $30\times22\times10,6$ мм или $35\times27\times13,2$ мм, объемом камеры 0,25 и 0,5 мл,

M.Yu. Rykov^{1, 2}, A.A. Petrash¹, T.H. Men¹

¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Venous Access Systems as Medical Care Quality Indicators: Comparative Analysis of Peripherally Inserted Central Catheters and Implantable Venous Port Systems

Introduction: According to the Appendices to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 522n «On the approval of criteria for assessing the quality of medical care» dated July 15, 2016, only peripherally inserted central catheters (PICC) or implantable venous port systems (IVPS) can be applied in the treatment of children with cancer. Objective: to determine the indications for the PICC and IVPS use in children with cancer. Methods: We analyzed a cohort of 80 patients (aged 3 months – 17 years; mean age 11.2 years) with various oncological diseases who were inserted with 35 (43.7%) PICC lines and 45 (56.3%) IVPS in 2016-2017. The insertions were guided by ultrasound navigation. The intraoperative fluoroscopy was used in all cases with IVPS insertion. When the PICC lines were installed, external anatomical landmarks were detected in 32 (91.4%) cases; intraoperative fluoroscopy was performed in 3 (8.6%) patients. Results: Insertion complications occurred in 6 (17.2%) patients when PICC were installed (the migration of the distal end of the catheter into the internal jugular vein against the blood flow was registered), and in 9 (20%) patients when IVPS were inserted. Maintenance complications occurred in 8 (10%) cases, with 3 (3.8%) cases requiring further removal of venous access systems. Conclusion: PICC and IVPS are characterized by safety insertion and the minimum percentage of complications. It is recommended to apply PICC if the expected treatment duration does not exceed 6 months. The IVPS application is recommended for administration at longer treatment period.

Key words: pediatric oncology, venous access, PICC, medical care quality, implantable venous port-systems.

(*For citation*: Rykov M.Yu., Petrash A.A., Men T.H. Venous Access Systems As Medical Care Quality Indicators: Comparative Analysis of Peripherally Inserted Central Catheters and Implantable Venous Port Systems. *Onkopediatria*. 2017;4(2):123–130. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1706)

 $^{^2}$ F — French (френч), 1 F = 0,33 мм

Таблица 1. Критерии качества оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями согласно Приложениям к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

Критерий качества	Выполнено
Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену перед началом первого курса полихимиотерапии	Да/Нет
Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену, не позднее 6 мес от момента установки	Да/Нет
Выполнена рентгенография органов грудной клетки не позднее 2 ч от момента установки центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену	Да/Нет

весом камеры 6-8 г (16 пациентов в возрасте 12 лет и старше; 35,6%).

Выбор модели проводился с учетом телосложения пациентов и диаметра их периферических и магистральных вен. С целью профилактики тромбоза сосудов диаметр катетера был втрое меньше диаметра вены.

Пункция периферических или магистральных вен при установке ЦКПВ и имплантации ИВПС осуществлялась с применением ультразвукового контроля по методикам, описанным ранее [2, 3].

Для позиционирования дистального конца катетера в верхней полой вене при установке ИВПС во всех случаях использовалась интраоперационная рентгеноскопия, при установке ЦКПВ в 32 (91,4%) случаях — внешние анатомические ориентиры, в 3 (8,6%) — интраоперационная рентгеноскопия.

После каждого использования ЦКПВ и ИВПС промывались 10 мл физиологического раствора. В промежутках между курсами полихимиотерапии промывание осуществлялось 1 раз/нед (ЦКПВ) или 1 раз/мес (ИВПС).

После завершения специализированного лечения ЦКПВ удалялись, ИВПС заполнялись специализированным раствором, содержащим тауролидин с целью профилактики инфекционных осложнений.

Методы регистрации исходов

Исходы исследования регистрировались и обрабатывались авторами данной статьи.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В 2016 – 03.2017 г. в НИИ ДОГ получали лечение 80 пациентов в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями: 45 (56,2%) из них были имплантированы ИВПС, 35 (43,8%) — ЦКПВ (табл. 2, 3).

Нежелательные явления

Среди технических сложностей при установке ЦКПВ отмечалась миграция дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену — у 6 (17,1%) пациентов. Среди осложнений эксплуатации ЦКПВ в 3 (8,6%) из 35 случаев отмечались тромбозы ЦКПВ: у 2/3 (66,7%) пациентов они были устранены введением в ЦКПВ препарата Urocinase 500 МЕ/мл в дозе 3 мл с экспозицией 15 мин, у 1/3 (33,3%) пациентов тромбоз катетера привел к его удалению, поскольку введение урокиназы выполнить не удалось.

Тромбоз вен у пациентов с ЦКПВ был отмечен в 1 (2,9%) случае, что потребовало удаления ЦКПВ.

Катетерассоциированных инфекций кровотока не отмечено.

Обобщая вышеизложенное, эксплуатационные осложнения развились у 4 (11,4%) пациентов, что привело к удалению 1 (2,9%) ЦКПВ.

При установке ИВПС также отмечалось попадание дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену — у 9 (20%) пациентов.

Эксплуатационные осложнения наиболее часто характеризовались тромбозами ИВПС — в 2 (4,4%) из 45 случаев, которые были успешно устранены введением в ИВПС препарата Urocinase 500 МЕ/мл в дозе 3 мл с экспозицией 15 мин.

Тромбоза вен у пациентов с ИВПС не отмечено. У 1 (2,3%) пациента в результате развития кахексии было отмечено истончение кожи и подкожно-жировой ткани над камерой порта, что привело к присоединению вторичной инфекции, образованию тканевого дефекта и удалению ИВПС.

Катетерассоциированная инфекция кровотока (сепсис) в 1 (2,3%) случае привела к удалению ИВПС (при бактериологическом исследовании ИВПС получен рост Staphylococcus epidermidis).

Таким образом, эксплуатационные осложнения имели место в 4 (8,9%) случаях, которые привели к удалению 2 (4,5%) ИВПС.

Учитывая вышеизложенное, эксплуатационные осложнения у пациентов с ИВПС и ЦКПВ имели место в 8 (10%) случаях, которые привели к удалению 3 (3,8%) систем венозного доступа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Безусловно, в настоящее время в Российской Федерации подключичные катетеры (ПК) являются наиболее распространенными системами венозного доступа, в том числе в научно-исследовательских институтах федерального подчинения. Например, в НИИ ДОГ за анализируемый период было установлено 1140 ПК (табл. 4). Учитывая

Таблица 2. Количество пациентов и госпитализаций в НИИ ДОГ в 2016 г.

			-0	Отдел				
	Химиотерапии	N N		Общей онкологии			:	
Показатель	Отделения			Отделения		Итого в отделе химиотерапии	Итого в отделе общей	Итого в НИИ ДОГ
	Химиотерапии гемобластозов	TKM	Опухолей головы и шеи	Опухолей торакоабдоминальной локализации	Опухолей опорно- двигательного аппарата		ОНКОЛОГИИ	
Количество	159/88	41/8	257/184	225/182	174/111	200/96	656/477	856/573
пациентов/ из них первичных (%)	(55,3)	(19,5)	(71,6)	(80,8)	(63,8)	(48)	(72,7)	(6,99)
Количество госпитализаций	746	119	708	704	559	865	1971	2836
Количество установленных ИВПС	9	0	11	1	35	9	37	43
Количество установленных ЦКПВ	0	0	0	0	21	0	21	21
Количество установленных ПК	275	н/д	186	204	237	275	627	902
Количество удаленных ИВПС/ из них в результате инфицирования	1/1	0	0	0	0	0	0	0
Количество удаленных ЦКПВ/ из них в результате инфицирования	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество удаленных ПК	н/д	н/д	н/д	н/д	д/н	н/д	н/д	н/д
Примаелацие ТКМ — транспранталия исстного мозга НИИ ЛОГ — Научено-исспеловательский институт петсуосй оциологии и гаматопоски фГБV «РОНП им Н Н Блоуина». Миналрава России ПКПВ	MOSTA MOSTA	НИИ ЛОГ —	Нэүчн онусы	этө пь окий институт потской они	I \oplus NNIOCOTOMOS N NNIOCO		200 00000 0000 00000 00000 00000 00000 0000	ם בייים

Примечание. ТКМ — трансплантация костного мозга, НИИ ДОГ — Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ПК — подключичные катетеры, н/д — нет данных (учет не производился).

Таблица 3. Количество пациентов и госпитализаций в НИИ ДОГ с 01.01.17 по 31.03.17 г.

			OT,	Отдел				
	Химиотерапии	1И		Общей онкологии			3	
Показатель	Отделения			Отделения		Итого в отделе химиотерапии	отделе общей	Итого в НИИ ДОГ
	Химиотерапии гемобластозов	TKM	Опухолей головы и шеи	Опухолей торакоабдоминальной локализации	Опухолей опорно- двигательного аппарата			
Количество пациентов/ из них первичных (%)	73/23	16/3	92/50 (54,3)	89/56 (62,9)	74/29 (39,2)	89/26	255/135	344/161
Количество госпитализаций	162	25	176	168	140	187	484	671
Количество установленных ИВПС	0	0	0	0	7	0	7	2
Количество установленных ЦКПВ	0	0	0	0	14	0	14	14
Количество установленных ПК	09	н/д	42	57	79	09	178	238
Количество удаленных ИВПС	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество удаленных ЦКПВ	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество удаленных ПК	н/д	н/д	Н/Д	Т/Н	н/д	Н/Д	н/д	Н/Д

Примечание. ТКМ — трансплантация костного мозга, НИИ ДОГ — Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ПК — подключичные катетеры, н/д — нет данных (учет не производился).

Таблица 4. Количество пациентов и госпитализаций в НИИ ДОГ с 01.01.16 по 31.03.17 г.

Химиотерапии ТКМ Опухолей шен Опухолей порнотории дентательного ден				Отдел	(ел				
Химиогерапии гемобластозов ТКМ Опухолей покализации Опухолей аппарата двигательного аппарата 232/111 57/11 349/234 314/238 248/140 908 144 884 872 699 0 0 1 1 37 1 0 0 0 144 335 н/д 228 261 316 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		Химиотерап	Z		Общей онкологии				
Химиотерапии темиобластозова ТКМ половы и половы и половы и поряновидации Опухолей опорно-дантагыного дантагального дантагального дантагального дантарата дантарата 232/111 57/11 349/234 314/238 248/140 908 144 884 872 699 0 0 1 1 37 0 0 0 144 37 1 0 0 0 144 335 н/д 228 261 316 1 0 0 0 0	Показатель	Отделения			Отделения		Итого в отделе химиотерапии	итого в отделе общей	Итого в НИИ ДОГ
232/111 57/11 349/234 314/238 248/140 (47.8) (19.3) (67) (75.8) (56.5) 908 144 884 872 699 6 0 1 1 37 0 0 0 0 14 37 1 0 0 0 14 316 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		Химиотерапии гемобластозов	TKM	Опухолей головы и шеи	Опухолей торакоабдоминальной локализации	Опухолей опорно- двигательного аппарата			
908 144 884 872 6 0 1 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	Количество пациентов/ из них первичных (%)	232/111	57/11	349/234 (67)	314/238 (75,8)	248/140 (56,5)	289/122 (42,2)	911/612 (67,2)	1200/734 (61,2)
6 0 1 1 1 0 0 0 0 0 335 H/A 228 261 1 0 0 0 0	Количество госпитализаций	806	144	884	872	669	1052	2455	3507
335 H/A 228 261 1 0 0 0 0	Количество установленных ИВПС	O	0	1	4	37	φ	39	45
335 H/A 228 261 1 0 0 0 0 0 0 0 0	Количество установленных ЦКПВ	0	0	0	0	14	0	14	35
	Количество установленных ПК	335	н/д	228	261	316	335	805	1140
	Количество удаленных ИВПС	1	0	0	0	0	1	0	Н
	Количество удаленных ЦКПВ	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество удаленных н/д	Количество удаленных ПК	Н/Д	н/д	Н/Д	Д/н	Н/Д	н/д	Н/Д	н/д

Примечание. ТКМ — трансплантация костного мозга, НИИ ДОГ — Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ПК — подключичные катетеры, н/д — нет данных (учет не производился).

Таблица 5. Системы венозного доступа, установленные в НИИ ДОГ с 2016 по 31.03.2017 г.

Показатель	нии дог
Количество пациентов/из них первичных (%)	1200/734 (61,2)
Количество госпитализаций	3507
ЦКПВ (%)	35 (2,9)
ИВПС (%)	45 (3,8)
ПК (%)	1140 (95)

Примечание. ТКМ — трансплантация костного мозга, НИИ ДОГ — Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ПК — подключичные катетеры.

Таблица 6. Системы венозного доступа, установленные в НИИ ДОГ в 2010–2015 гг.

Показа-			Го	ды		
тель	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ивпс	3	62	53	7	41	20
ЦКПВ	0	0	0	0	0	0
ПК	815	809	836	906	896	920

Примечание. ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ПК — подключичные катетеры.

количество пациентов, получивших лечение за этот период, ИВПС были установлены 3,7% пациентов, ВЦВК — 2,9% (табл. 5).

Динамика за последние 7 лет также иллюстрирует увеличение количества устанавливаемых ПК (табл. 6., рис.). Это объясняется отсутствием заинтересованности у лечащих врачей, ограниченными мощностями операционного блока и кадровым дефицитом не только специалистов, специализирующихся на системах венозного доступа, но и среднего медицинского персонала, необходимого для проведения хирургических операций.

Вместе с тем Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» исключает возможность применения данного типа катетеров при лечении детей с онкологическими заболеваниями. Это вполне оправданно, поскольку установка и эксплуатация ПК сопровождаются большим количеством осложнений и снижают качество жизни пациентов. Помимо этого, данный тип систем венозного доступа не рекомендуется эксплуатировать более 1 мес, в то время как лечение большинства пациентов с онкологическими заболеваниями занимает 6 мес — 1 год и более.

Полученные результаты показали незначительный процент интраоперационных и эксплуатационных осложнений. Миграция дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови отмечалась у 19% пациентов, что свидетельствует о необходимости применения интраоперационной рентгеноскопии. Данной тактики придерживаются и другие специалисты [4–6]. При этом некоторые авторы рекомендуют выполнять установку ЦКПВ и ИВПС у взрослых пациентов с использованием интраоперационной электрокардиографии [7–9]. Поскольку у детей необходимо минимизировать время, затрачиваемое на манипуляцию, интраоперационная рентгеноскопия является предпочтительным методом.

Тромбоз вен отмечен лишь у 2,3% пациентов с ВЦВК и объясняется большой протяженностью катетера.

Сучетом полученных результатов вполне оправданно создание в медицинских организациях, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, специализированных рабочих групп или отделений, сотрудники которых должны заниматься исключительно установкой и эксплуатацией систем венозного доступа. Данная тактика подтверждается опытом клиник в странах Европы и США.

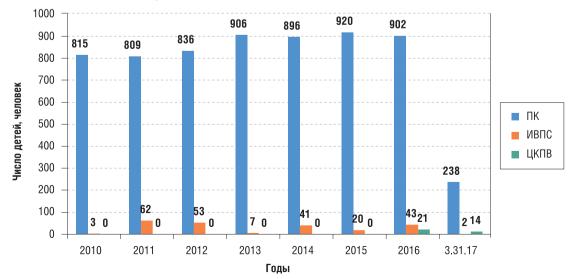


Рис. Динамика установки различных систем венозного доступа в НИИ ДОГ

Примечание. ПК — подключичные катетеры, ИВПС — имплантируемые венозные порт-системы, ЦКПВ — центральные катетеры, вводимые через периферическую вену.

Надеемся, что вступление в силу Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» будет способствовать изменению сложившейся ситуации и исключению ПК из рутинного применения при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИВПС имеют ряд преимуществ: отсутствие наружного конца катетера, меньшее количество тромботических осложнений, простота эксплуатации, не требующая частых промываний, и сроки эксплуатации, рассчитанные на весь период лечения.

Преимуществом ЦКПВ являются простота установки, не требующая применения общей анестезии, и более низкая стоимость.

Рекомендуется использовать ЦКПВ, если предполагаемая продолжительность лечения пациента не превышает 6 мес. Если лечение более длительное, целесообразно использовать ИВПС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 520н от 15.07.2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation № 520n dated July 15, 2016 «Ob utverzhdenii kriteriev otsenki kachestva meditsinskoi pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&document Id=278097. Ссылка активна на 02.03.2017.
- Рыков М.Ю., Петраш А.А., Заборских С.В., и др. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты мультицентрового исследования // Онкопедиатрия. — 2017. — Т.4. — №1 — С. 43-48. [Rykov MY, Petrash AA, Zaborskikh SV, et al. PICC in the treatment of children with cancer: results of a multicenter study. Oncopediatrics. 2017;4(1):43-48. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v4i1.1683.
- 3. Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Григорьева Н.А., и др. Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №1 С. 36-41. [Rykov MY, Men TH, Grigorieva NA, et al. Venous access in the treatment of children with cancer: results of a 10-year multicenter study. *Oncopediatrics*. 2016;3(1):36-41. (In Russ).] doi: 10.15690/nco.v3i1.1527.
- Sainathan S, Hempstead M, Andaz S. A single institution experience of seven hundred consecutively placed peripherally inserted central venous catheters. J Vasc Access. 2014;15(6):498–502. doi: 10.5301/jva.5000248.
- Рыков М.Ю., Петраш А.А., Поляков В.Г. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: первый опыт использования // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. —

- $N^{\circ}2$ C. 106–112. [Rykov MY, Petrash AA, Polyakov V.G. PICC in the treatment of children with cancer: the first experience. *Oncopediatrics*. 2016;3(2):106–112. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i2.1544.
- Hill J, Broadhurst D, Miller K, et al. Occlusion Management Guideline for Central Venous Access Devices (CVADs). Vascular Access. 2013;7(Suppl 1):1–36.
- 7. Levigoureux E, Charbonnel JF, Latour JF, Rosay H. [The PICC line, a new approach for venous access. (In French).] *Ann Pharm Fr.* 2013;71(2):75–83. doi: 10.1016/j. pharma.2013.01.002.
- Rykov MYu, Polyakov VG. Implantable venous ports in pediatric oncology: experience of single institution in Russia. *J Vasc Access*. 2016;17(4):345–347. doi: 10.5301/jva.5000556.
- Rosetti F, Pittiruri M, Lamperti M, et al. The intracaitary ECG method for positioning the tip of central venous access devices in pediatric patients: results of Italian multicenter study. J Vasc Access. 2015;16(2):137–143. doi: 10.5301/ jva.5000281.
- Baldinelli F, Capozzoli G, Pedrazzoli R, Marzano N. Evaluation of the correct position of peripherally inserted central catheters: anatomical landmark vs. electrocardiographic technique. *J Vasc Access*. 2015;16(5):394–398. doi: 10.5301/jva.5000431.
- 11. Омельяновский В.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., и др. Клинические рекомендации и критерии качества: роль в повышении качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями // Онкопедиатрия. 2016. Т.З. №4 С. 297-301. [Omelianovskij VV, Gelezniakova IA, Sukhorukikh OA, et al. Clinical guidelines and quality criteria: role in quality improvement of health care for children with cancer. Oncopediatrics. 2016;3(4):297-301. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i4.1634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

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

Мень Тамара Хаимовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник организационнометодического отдела НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, SPIN-код: 2819-5198, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6782-5475

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1707

А.В. Хижников, А.П. Казанцев

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

Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Обоснование. Нейробластома — одна из наиболее часто встречающихся опухолей детского возраста, занимающая 3-е место среди всех злокачественных новообразований детского возраста, уступая лишь опухолям центральной нервной системы и саркомам мягких тканей. Выживаемость пациентов с нейробластомой группы высокого риска остается неудовлетворительной. **Цель исследования**: улучшить результаты лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Методы. В исследование включены 32 пациента с нейробластомой группы высокого риска, получавших лечение в НИИ ДОГ с 2009 по 2016 г.: 21 (65,6%) мальчик и 11 (34,4%) девочек в возрасте 1,7–15 лет (средний возраст 4,6±3,3 года). Медиана времени наблюдения за больными составила 19,8 мес. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от режимов индукционной полихимиотерапии (ПХТ): в группе I (n=19; 59,4%) пациенты получали XT, включающую препараты топотекан, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, цисплатин, этопозид, в группе II (n=13; 40,6%) — треосульфан, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, платидиам, этопозид, карбоплатин. В обеих группах выполнялись хирургическое лечение, высокодозная XT, лучевая и биотерапия ретиноидными кислотами. Часть больных из группы I (4; 21,1%), не достигшая полного эффекта от индукционной ХТ, получила системную радиотерапию ¹³¹І-мета-йодбензилгуадинином (¹³¹І-МІВG). **Результаты**. Непосредственная эффективность (соотношение числа полученных полных и частичных эффектов) индукционной химиотерапии в группе I составила 94,7% (у 18), в группе II — 84,6% (у 11). Санация костного мозга (СКМ) при проведении индукционной XT в группе I после 1-го курса отмечена в 10 (71,5%) случаях, у остальных больных СКМ была достигнута после проведения 2–5 курсов ПХТ. СКМ после первого курса ХТ у пациентов группы II наблюдалась лишь в 4 (30,8%) случаях; у 2 (15,4%) пациентов СКМ не достигнута. Двухлетняя общая выживаемость больных с 4-й стадией в группе I составила $65.6\pm14\%$, в группе II — $43.1\pm14.7\%$, двухлетняя бессобытийная выживаемость — 33,4±14,5 и 23,1±11,7% соответственно. При выполнении однофакторного регрессионного анализа установлено, что применение системной радиотерапии значимо коррелирует с отсутствием прогрессирования или рецидива заболевания. Радикальность хирургического лечения не влияет на прогноз заболевания. Заключение. Режим индукционной ПХТ, применяемый в группе I, показал более высокую непосредственную эффективность: общая и бессобытийная выживаемость в группе I были выше. Пациентам, у которых после завершения индукционной ПХТ определяется активная остаточная опухолевая ткань, показано проведение системной радиотерапии с ¹³¹I-MIBG. Хирургическое лечение должно носить органосохраняющий характер.

Ключевые слова: детская онкология, нейробластома, высокий риск, химиотерапия. (**Для цитирования**: Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):131–140. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1707)

ОБОСНОВАНИЕ

Нейробластома — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая внутриутробно или в раннем постнатальном периоде жизни из нейробластов нервного гребня. Нейрогенные опухоли составляют 8–10% всех опухолевых заболеваний, диагностируемых у детей, а в возрасте до 5 лет — 80%, что коррелирует с данными канцеррегистра Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее НИИ ДОГ) [1]. Это наиболее часто встречающаяся в детском возрасте злокачественная солидная опухоль экстракраниальной локализации. В струк-

туре злокачественных заболеваний среди всех солидных опухолей у детей она занимает 3-е место после опухолей центральной нервной системы и сарком мягких тканей [2].

Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 22 мес. Мальчики заболевают чаще девочек — соотношение 1,2:1. Чаще всего нейрогенные опухоли поражают надпочечники (35%) и симпатические ганглии забрюшинного пространства (30–35%), реже — симпатические ганглии заднего средостения (20%), шеи (1–5%), малого таза (2–3%), еще реже опухоль может развиться в вилочковой железе, легких, почках и др. [1, 3].

Опухоль метастазирует как лимфогенным, так и гематогенным путем. Наиболее часто нейробластома метастазирует в определенные зоны (любые кости, костный мозг, регионарные лимфатические узлы), редко в кожу и печень, исключительно редко — в головной мозг [3].

Клинически нейробластома — чрезвычайно гетерогенная опухоль — может спонтанно регрессировать или созревать без лечения [4, 5], что позволяет занять выжидательную позицию (стратегия «see and wait»)¹ [6, 7]. Однако возможны агрессивное течение и резистентность к современной интенсивной мультимодальной терапии [8].

Методы лечения нейробластомы развивались на протяжении последних 60 лет. В настоящее время существуют 3 основных подхода к лечению в соответствии с группами риска:

- для нейробластомы низкого риска специалистами международной Детской онкологической группы (Children oncology group, COG) разработана стратегия, предусматривающая либо наблюдение, либо только хирургическое лечение; в исследовании COG пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при таком подходе составила 97% [9];
- для группы промежуточного риска СОБ предлагает на первом этапе лечения стандартную полихимиотерапию (ПХТ), продолжительность которой определяется не только клиническими и биологическими факторами риска, но также ответом на лечение. Хирургическое лечение и послеоперационная химиотерапия могут не

A.V. Khizhnikov, A.P. Kazantsev

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

Treatment of High-Risk Neuroblastoma

Background: Neuroblastoma is one of the most common tumors in children occupying the third place among all malignant neoplasms, trailing only the tumors of the central nervous system and soft tissue sarcomas. Survival in patients with high-risk neuroblastoma remains unsatisfactory. **Objective**: Improvement of the treatment results in patients with high-risk neuroblastoma. **Methods**: The study included 32 patients with high-risk neuroblastoma who received treatment at our clinic from 2009 to 2016: 21 (65.6%) boys and 11 (34.4%) girls aged 1.7–15 years (mean age 4.6±3.3 years). The median follow-up time was 19.8 months. Patients were divided into 2 groups depending on the regimens of induction polychemotherapy (PCT): in group I (n=19, 59.4%) patients received chemotherapy including topotecan, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, cisplatin, etoposide; in group II (n=13; 40.6%) — threosulfan, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, platidiam, etoposide, carboplatin. In both groups, therapy also included surgical treatment, high-dose CT, radiation therapy (RT), and biotherapy with ATRA. A part of patients from group I (n=4; 21%) who did not attain complete response to induction chemotherapy received systemic radiotherapy with ¹³¹I-MIBG. **Results**: The immediate efficacy (the ratio of the number of complete and partial effects obtained) of induction chemotherapy in the group I was 94.7% (n=18), in the group II — 84.6% (n = 11). Bone marrow sanation during induction chemotherapy was registered in 10 (71.5%) patients of group I after 1 course. In the remaining patients of group I, bone marrow sanation was detected after 2–5 courses of polychemotherapy. Bone marrow sanation after the first course of chemotherapy was revealed only in 4 (30.8%) patients of group II; in 2 (15.4%) patients bone marrow sanation was not detected. 2-year overall survival (OS) of patients with stage 4 in the group I was 65.6±14%, in the group II $-43.1\pm14.7\%$. The 2-year event-free survival (EFS) rate in the group I was $33.4\pm14.5\%$, in the group II $-23.1\pm11.7\%$. When performing single-factor regression analysis, the significant correlation between systemic radiotherapy and the absence of progression or relapse of the disease was revealed. Radical surgery does not affect the prognosis of the disease. Conclusion: The induction regimen used in group I showed a higher efficacy: OS and EFS rates in group I were higher. Patients with an active residual tumor tissue who completed the induction chemotherapy course were indicated a systemic radiotherapy with ¹³¹I-MIBG. The surgical treatment should be performed with organ-preservation approach.

Key words: neuroblastoma, high risk, induction chemotherapy.

(*For citation*: Khizhnikov AV, Kazantsev AP. Treatment of High-Risk Neuroblastoma. *Onkopediatria*. 2017;4(2):131–140. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1707)

У пациентов младше 6 мес с нейробластомой группы низкого риска возможно динамическое наблюдение, включающее ежемесячное ультразвуковое исследование, контроль уровней нейронспецифической енолазы и катехоламинов в моче.

проводиться. При таком подходе трехлетняя ОВ составляет 96% [10]. В большинстве современных исследований отмечается тенденция к снижению интенсивности лечения для минимизации побочных эффектов;

3) лечение пациентов из группы высокого риска является комплексным и включает интенсивную индукционную ПХТ, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию, лучевую и поддерживающую терапию после окончания программного лечения. Однако даже такое интенсивное лечение не гарантирует достижения ремиссии [11].

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное нерандомизированное исследование, выполнено сравнение проспективной и ретроспективной групп.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с впервые выявленной нейробластомой 4-й стадии по Международной системе стадирования нейробластомы (International neuroblastoma stading system, INSS) в возрасте старше 18 мес, или в возрасте 12–18 мес с амплификацией гена N-myc в клетках опухоли или неблагоприятным гистологическим вариантом опухоли (по Shimada) [12];
- пациенты с впервые выявленной и гистологически доказанной нейробластомой 3-й стадии по INSS в возрасте ≥12 мес, с амплификацией гена N-myc в опухолевых клетках, а также пациенты в возрасте ≥18 мес с неблагоприятным гистологическим вариантом опухоли (по Shimada). Критерии исключения из исследования:
- отказ от лечения:
- выбывание пациента из наблюдения;
- развитие второй опухоли во время лечения.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе НИИ ДОГ и Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (далее РНЦРР).

Продолжительность исследования

В ретроспективную группу включены пациенты, получавшие лечение в НИИ ДОГ в 2009–2011 гг., в проспективную группу — пациенты, получавшие лечение в НИИ ДОГ и РНЦРР в 2013–2016 гг. Средний срок наблюдения составил 19,6±6,5 мес.

Описание медицинского вмешательства

В группу I (проспективная) вошли 19 (59,4%) пациентов, во II (ретроспективная) — 13 (40,6%).

Программа лечения для пациентов группы I предусматривала 5 курсов индукционной ПХТ для больных с 4-й стадией или 4 курса для пациентов с 3-й стадией, хирургическое лечение, высокодозную ПХТ на этапе консолидации, лучевую терапию на область первичного опухолевого очага и метастазы; а также биотерапию цис-ретиноидной кислотой в качестве лечения минимальной резидуальной болезни. Ниже представлены схемы курсов индукционной ПХТ, проводимые пациентам группы I:

- 1-й и 2-й курсы ПХТ по схеме циклофосфамид по 400 мг/м², дни введения 1–5; топотекан по 1,2 мг/м², дни введения 1–5;
- 3-й и 5-й курсы ПХТ по схеме цисплатин в дозе 50 мг/м^2 , дни введения 1-4; этопозид по 200 мг/м^2 , дни введения 1-3;
- 4-й курс ПХТ по схеме циклофосфамид в дозе 2100 мг/м², дни введения 1–2; винкристин по 0,67 мг/м², дни введения 1–3; доксорубицин по 25 мг/м², дни введения 1–3.

Программа лечения больных из группы II включала 5 курсов индукционной ПХТ, хирургическое лечение, высокодозную ПХТ на этапе консолидации и биотерапию цис-ретиноидной кислотой в качестве лечения минимальной резидуальной болезни. Ниже представлены схемы индукционной ПХТ для пациентов группы II:

- 1-й и 2-й курсы химиотерапии включали треосульфан в дозе 10 000 мг/м², внутривенно за 2 часа, 1 день;
- 3-й и 4-й курсы ПХТ проводились по схеме винкристин по 1,5 мг/м², внутривенно струйно за 1 мин в день 1; винкристин по 0,5 мг/м², внутривенно капельно за 12 часов в дни 2 и 4; доксорубицин по 30 мг/м², в дни 2 и 3; циклофосфан по 1200 мг/м² в дни 2 и 3; платидиам по 80 мг/м² в день 4;
- 5-й курс ПХТ включал: вепезид в дозе 150 мг/м², дни 1–3; карбоплатин по 500 мг/м², день 3.

На этапе консолидации пациентам групп I и II проводилась высокодозная химиотерапия (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток (аутоГСК) по схеме треосульфан в дозе 10 000 мг/м 2 в дни -4, -3, -2; мелфалан по 70 мг/м 2 в дни -3, -2 внутривенно.

Биотерапия у пациентов групп I и II начиналась на 52-й день после проведения ВХТ и включала 6 курсов по схеме изотретиноин (13-цисретиноидная кислота) по 80 мг/м² внутрь, 2 раза/сут в течение 14 дней. Очередной курс биотерапии начинался на 29-е сут от начала предыдущего.

Все пациенты получали лучевую терапию. Для минимизации частоты поздних осложнений со стороны непораженных опухолью тканей и органов использовалось трехмерное облучение (3D-CRT) и интенсивное модулированное облучение (IMRT). Лучевая терапия больным в группе I проводилась после индукционной химиотерапии, хирур-

гического лечения и курса ВХТ с трансплантацией аутоГСК, в группе II — до этапа ВХТ. Облучали область первичного распространения опухоли, пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, выявляемых в конце фазы индукции, за исключением тотально пораженных костей черепа или таза. Суммарная очаговая доза на первичную опухоль составляла 21,6 Гр, в том числе в случаях макроскопически полного удаления. При наличии остаточной опухоли (у 9/32; 28,1%) дополнительно локальным полем подводилось 14,4 Гр.

В условиях РНЦРР 4 (21,1%) больным из группы I с частичным эффектом в конце фазы индукции была проведена системная радиотерапия ¹³¹I-мета-йодбензилгуадинином (¹³¹I-MIBG). Применялась доза радиофармпрепарата, соответствующая активности 12 мКи/кг.

Исходы исследования

С целью оценки исходов исследования учитывались следующие показатели: частота достижения санации костного мозга (СКМ), двухлетние общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость, непосредственная эффективность индукционной химиотерапии.

Методы регистрации исходов

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

Этическая экспертиза

Не проводилась.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов исследования и расчетов показателей использовали компьютерные программы электронных таблиц Microsoft Excel и стандартный пакет Statistica for Windows v.15. Показатели выживаемости пациентов оценивали по методу Каплана—Мейера, различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового теста.

Оценивали ОВ и выживаемость без признаков прогрессирования (БСВ) от момента начала лечения до момента прекращения ремиссии, независимо от приведшей к нему причины. Для выявления прогностических факторов использовался регрессионный анализ Кокса.

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по *t*-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна—

Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера.

Различия признавали значимыми при уровне p < 0.05.

Использовали результаты корреляционного, одно- и многофакторного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Соотношение мальчики/девочки составило 2:1 в обеих группах. Пациенты группы II — несколько старше, чем пациенты группы I, однако различие в среднем возрасте между группами статистически незначимо: средний возраст больных группы I $44,4\pm21,6$ мес, пациентов группы II — $70,8\pm52,8$ мес. Среднее время наблюдения за пациентами группы I составило $19,6\pm6,5$ мес, в группе II — $22,7\pm13,8$ мес (p=0,4).

В группе I 3-ю стадию заболевания имели 5 (26,3%) пациентов, 4-ю стадию — 14 (73,7%) пациентов; в группе II все 13 (100%) пациентов имели 4-ю стадию заболевания. У 10 (52,6%) пациентов группы I опухоль поражала левый надпочечник, у 3 (15,8%) — правый надпочечник, у 5 (26,3%) больных первичной локализацией опухоли было забрюшинное пространство. В группе II у 10 (76,9%) больных первичная опухоль поражала забрюшинное пространство, у 1 — малый таз, у 1 — орбиту, еще у 1 больного — заднее средостение. В группе I достоверно чаще опухоль поражала левый надпочечник (p=0,006), в группе II с тенденцией к достоверности —забрюшинное пространство (p=0,058).

У 14 (73,7%) пациентов группы I имелись отдаленные метастазы опухоли в костном мозге, у 12 (63,2%) — в костях, у 2 (10,5%) — в легких, у 2 (10,5%) — в мягких тканях орбит, у 1 (5,3%) — в печени, регионарные лимфоузлы были поражены в 18 (94,7%) случаях. Наиболее частой локализацией метастазов нейробластомы в группе I были лимфоузлы — 94,7%. В группе II у 12 (92,3%) пациентов метастазами были поражены кости, у 11 (84,6%) — костный мозг, у 2 (15,4%) — печень, у 2 (15,4%) — легкие, у 11 (84,6%) определялись метастазы в регионарных лимфоузлах, однако различия в особенностях метастазирования в группах статистически незначимы (p>0,05).

Основные результаты исследования

Непосредственная эффективность индукционной ПХТ у пациентов групп I и II представлена в табл. 1.

Показатель общей эффективности индукционной химиотерапии в группе I был выше (у 18; 94,7%), чем в группе II (у 11; 84,6%): следует отметить, что в группе I достоверно чаще регистрировали частичный эффект (47,4%), а во II группе — очень хороший частичный эффект (46,2%). Доля больных, у которых на фоне индукционной химиотерапии развилось прогрессирование заболева-

Системная радиотерапия с ¹³¹I-MIBG в нашем исследовании проводилась пациентам с нейробластомой группы высокого риска, у которых после окончания фазы индукции определялась активная остаточная опухолевая ткань, накапливающая ¹²³I-MIBG.

Таблица 1. Эффективность индукционной полихимиотерапии в группах I и II

	Гру	ппа	
Эффективность	I n=19	II n=13	р
Общая эффективность (%)	18 (94,7)	11 (84,6)	0,36
ПЭ (%)	8 (42,1)	5 (38,5)	0,57
ОХЧЭ (%)	1 (5,3)	6 (46,2)	0,01
49 (%)	9 (47,4)	-	0,003
Прогрессирование (%)	1 (5,3)	2 (15,4)	0,36

Примечание. Показатель общей эффективности индукционной химиотерапии складывался из полного (ПЭ), частичного (ЧЭ) и очень хорошего частичного (ОХЧЭ) эффекта.

Таблица 2. Санация костного мозга на фоне проведения индукционной полихимиотерапии пациентам с 4-й стадией заболевания в зависимости от порядкового номера курса и группы

.,	Гру	ппа	
Курс полихимиотерапии	I n=14	II n=13	р
1-й (%)	10 (71,4)	4 (30,8)	0,04
2-й (%)	1 (7,1)	2 (15,4)	0,47
3-й (%)	2 (14,3)	3 (23,1)	0,46
4-й (%)	-	2 (15,4)	0,22
6-й (%)	1 (7,1)	-	0,52
Не санировался	-	2 (15,4)	0,22

ния, в группах I и II была невысокой — 5.3 и 15.4% соответственно.

Важным прогностическим фактором в лечении нейробластомы является скорость достижения СКМ (табл. 2).

Результаты оценки скорости СКМ свидетельствуют о том, что у пациентов группы I санация костного мозга достоверно чаще регистрировалась уже после 1-го курса ПХТ. В группе I случаев недостижения СКМ не отмечено, в группе II СКМ не была достигнута у 2 (15,4%) пациентов.

Двухлетняя ОВ больных в группе I составила $70.6\pm11.1\%$, в группе II — $43.1\pm14.7\%$ (рис. 1); двухлетняя БСВ — 42.1 ± 12.2 и $23.1\pm11.7\%$ соответственно (рис. 2).

Двухлетняя ОВ больных с 4-й стадией болезни в группе I составила $65,6\pm14,0\%$, в группе II — $43,1\pm14,7\%$, двухлетняя БСВ — $33,4\pm14,5$ и $23,1\pm11,7\%$ соответственно.

Нежелательные явления

Мы проанализировали развитие гематологической токсичности на фоне индукционной ПХТ в группах I и II: результаты представлены в табл. 3 и 4.

Развитие гематологической токсичности во время всех курсов ПХТ:

- у пациентов группы І гематологическая токсичность 1-й степени наблюдалась в 8,6% случаев (у 8), 2-й степени в 26,9% (у 25), 3-й степени в 43,1% (у 40), 4-й степени в 21,5% (у 20);
- у пациентов группы II гематологическая токсичность 2-й степени наблюдалась в 10,7% случаев (у 5), 3-й степени в 8,5% (у 4), 4-й степени в 48,9% (у 23).

Гематологическая токсичность после проведения этапа BXT:

 в группе I у 9 (56,2%) пациентов наблюдалась гематологическая токсичность 4-й степени, у 7 (43,8%) — 3-й степени;

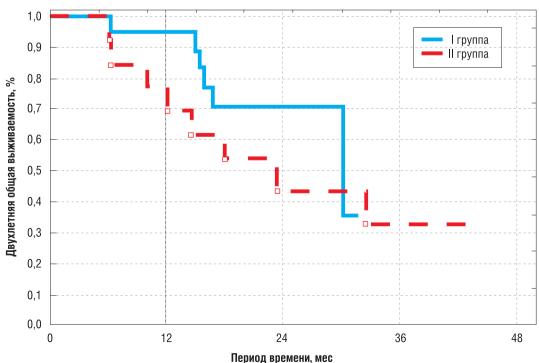


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов групп I и II

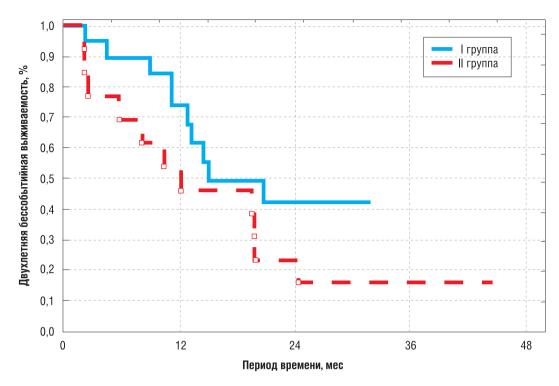


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов групп I и II

Таблица 3. Гематологическая токсичность, наблюдаемая у пациентов группы

Таблица 3. Гематологиче	ская токсично	сть, наблюда	аемая у паци	ентов групп	Ы		
Токсичност	ь		Курс индукі	ционной хиг	миотерапии		
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	Суммарно n=93
Вид	Степень	n=19 (%)	n=19 (%)	n=19 (%)	n=19 (%)	n=17 (%)	(%)
	0	1 (5,3)	3 (15,8)	1 (5,3)	-	-	5 (5,4)
	1	2 (10,5)	5 (26,3)	5 (26,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	14 (15,0)
Лейкопения	2	7 (36,8)	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (31,6)	4 (23,5)	27 (29,0)
	3	7 (36,8)	6 (31,6)	6 (31,6)	7 (36,8)	8 (47,1)	34 (36,6)
	4	2 (10,5)	-	2 (10,5)	5 (26,3)	4 (23,5)	13 (14,0)
	0	5 (26,3)	2 (10,5)	3 (15,8)	2 (10,5)	-	12 (12,9)
Анемия	1	5 (26,3)	7 (36,8)	4 (21,1)	2 (10,5)	3 (17,6)	21 (22,6)
	2	5 (26,3)	5 (26,3)	7 (36,8)	4 (21,1)	7 (41,2)	28 (30,1)
	3	1 (5,3)	5 (26,3)	5 (26,3)	6 (31,6)	2 (11,8)	19 (20,4)
	4	3 (15,8)	-	-	2 (26,3)	5 (29,4)	13 (14,0)
	0	-	3 (15,8)	2 (10,5)	-	-	5 (5,4)
	1	8 (42,1)	8 (42,0)	7 (36,8)	3 (15,8)	4 (23,5)	30 (32,2)
Тромбоцитопения	2	6 (31,6)	4 (21,1)	5 (26,4)	5 (26,3)	5 (29,4)	25 (26,9)
	3	5 (26,3)	4 (21,1)	3 (15,8)	8 (42,1)	2 (11,8)	22 (23,7)
	4	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)	6 (36,3)	11 (11,8)
	0	-	-	-	-	-	-
	1	2 (10,5)	4 (21,1)	2 (10,5)	-	-	8 (8,6)
Гематологическая токсичность	2	6 (31,6)	7 (36,8)	6 (31,6)	2 (10,5)	4 (23,5)	25 (26,9)
	3	8 (42,1)	8 (42,1)	8 (42,1)	10 (52,6)	6 (35,3)	40 (43,1)
	4	3 (15,8)	-	3 (15,8)	7 (36,8)	7 (41,2)	20 (21,5)

Таблица 4. Гематологическая токсичность, наблюдаемая у пациентов группы II

Токсичнос	ть	Кур	сы индукционі	ной химиотера	пии	
		1-й	3-й	4-й	5-й	Суммарно n=47
Вид	Степень	n=13 (%)	n=13 (%)	n=13 (%)	n=8 (%)	(%)
	0	11 (84,6)	-	1 (7,7)	3 (37,5)	15 (31,9)
	1	-	-	-	-	-
Лейкопения	2	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (23,1)	-	6 (12,8)
	3	-	3 (31,6)	5 (38,5)	2 (25,0)	10 (21,3)
	4	-	9 (69,2)	4 (30,8)	3 (37,5)	16 (34,0)
	0	11 (84,6)	-	1 (7,7)	3 (37,5)	15 (31,9)
	1	-	-	-	-	-
Анемия	2	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (23,1)	-	6 (12,7)
	3	-	4 (30,8)	5 (38,4)	4 (50,0)	13 (27,7)
	4	-	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (12,5)	13 (27,7)
	0	11 (84,6)	-	1 (7,6)	3 (37,5)	15 (31,9)
	1	1 (7,7)	-	2 (15,4)	-	3 (6,4)
Тромбоцитопения	2	1 (7,7)	1 (7,7)	4 (30,8)	-	6 (12,8)
	3	-	4 (30,8)	2 (15,4)	2 (25,0)	8 (17,0)
	4	-	8 (61,5)	4 (30,8)	3 (37,5)	15 (31,9)
	0	11 (84,6)	-	1 (7,7)	3 (37,5)	15 (31,9)
	1	-	-	-	-	-
Гематологическая токсичность	2	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)	-	5 (10,7)
	3	-	-	3 (23,1)	1 (12,5)	4 (8,5)
	4	-	12 (92,3)	7 (53,8)	4 (50,0)	23 (48,9)

 в группе II у 10 (90,9%) больных развилась гематологическая токсичность 4-й степени, у 1 (9,1%) — 3-й степени.

Различия в частоте развития гематологической токсичности в группах I и II носят характер тенденции к достоверности. Случаев, когда гематологическая токсичность не регистрировалась, не отмечено. Медиана времени восстановления уровня лейкоцитов в группе I составила $15,7\pm5,3$ дня, в группе II — $12,9\pm6,3$ дня. Медиана времени восстановления уровня тромбоцитов в группе I составила $20,6\pm4,7$ дня, в группе II — $26,0\pm15,3$ дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализируем влияние биологических особенностей опухоли, особенностей течения заболевания, ответа на терапию и деталей лечения на частоту летальных исходов и прогрессирование заболевания. Из всех рассматриваемых факторов, статистически значимым оказалось лишь влияние проведения системной ¹³¹I-MIBG радиотерапии на вероятность прогрессирования болезни. Все больные, которые получили данный вид лечения, живы без признаков прогрессирования болезни (за время нашего наблюдения). Различия по влия-

нию остальных факторов не достигают статистически значимых величин ввиду малого объема групп, однако следует отметить:

- выполнение радикальной операции, достижение полного эффекта при индукционной терапии и высокодозной терапии не являются гарантией отсутствия прогрессирования заболевания или смерти пациента (не снижают их вероятность);
- достижение СКМ уже после 1-го курса XT снижает вероятность прогрессирования заболевания или смерти пациента. Так как СКМ достигнута у всех пациентов с 4-й стадией заболевания в группе I, то оценивали раннее наступление санации после 1-го курса и позднее;
- наличие в опухолевых клетках делеции 1р36 повышает вероятность летального исхода у больных с 4-й стадией заболевания.

Оценка связи между радикальностью выполненной операции и общей и безрецидивной выживаемостью свидетельствует, что радикальность оперативного вмешательства не влияет на прогноз заболевания у больных, стратифицированных в группу высокого риска.

Несмотря на проведение интенсивного лечения пациентов в обеих группах, двухлетняя БСВ и ОВ

оставались на достаточно низком уровне. Не обнаружено связи между радикальностью хирургического лечения и прогнозом заболевания. К сходным результатам пришли и другие авторы [13, 14].

Достижение полного эффекта после ВХТ не снижает вероятности прогрессирования заболевания и смерти больного. Это объясняется возможной контаминацией опухолевыми клетками материла, полученного при сборе периферических стволовых клеток (ПСК). Существуют исследования, подтверждающие возможность контаминации трансплантируемого материала, что может привести к развитию рецидива заболевания в результате реинфузии опухолевых клеток больному [15, 16]. В данном исследовании пациентам после каждого курса ПХТ проводилась пункция костного мозга с последующим цитологическим исследованием для исключения/подтверждения наличия опухолевых клеток в костном мозге. Более эффективным в сравнении с цитологическим исследованием, по данным литературы, является иммуногистохимический анализ биоптата костного мозга, что подтверждается работами некоторых авторов [17, 18]. Применение более современных методов регистрации опухолевых клеток в костном мозге и сепарируемом материале может улучшить выживаемость больных за счет исключения реинфузии опухолевых клеток пациентам. Таким образом, целесообразны дальнейшие исследования для обоснования применения метода регистрации метастазов нейробластомы в костном мозге при помощи проточной цитометрии. В данной работе указанный метод не применялся, поскольку в лаборатории иммунофенотипирования гемопоэза отсутствовали необходимые реактивы.

Последние десятилетия во многих протоколах лечения нейробластомы, например в NB2004, используется системная радиотерапия ¹³¹I-MIBG, которая показала свою эффективность как у первичных больных, так и у пациентов с рецидивами [19–21].

В настоящее время существуют два основных подхода к методике проведения системной радиотерапии с ¹³¹I-MIBG: первый разработан специалистами COG, второй — Международным обществом по детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) [22, 23]. В протоколах СОG используется активность радиофармпрепарата 18 мКи/кг, что соответствует тотальной поглощенной дозе 4 Гр. Радиотерапия проводится на фоне ПХТ препаратами винкристин и иринотекан. В протоколах SIOP применяется активность радиофармпрепарата 12 мКи/кг, что обеспечивает тотальную поглощенную дозу для всего тела в 2 Гр, химиопрепараты дополнительно не вводятся. Эти различия обусловливают большую миелотоксичность метода COG: на 13-й (±2) день вводятся ПСК. В протоколе SIOP введение стволовых клеток непосредственно после радиотерапии не требуется. При этом миело-

токсичностью можно пренебречь, т.к. непосредственно после радиотерапии проводится ВХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, что представляется более рациональным в силу использования ограниченного количества ПСК. Также стоит отметить, что в протоколах СОG радиотерапия проводится всем пациентам с MIBG-позитивной опухолью до начала лечения, в протоколах SIOP только тем пациентам, у которых регистрируется активная остаточная опухолевая ткань после проведения этапа индукционной ПХТ. Таким образом, проведение радиотерапии по методике SIOP представляется более рациональным. Учитывая полученные в нашем исследовании результаты, можно утверждать, что применение системной радиотерапии показано больным нейробластомой группы высокого риска, у которых после окончания индукционной ПХТ регистрируется остаточная опухоль, накапливающая ¹²³І-МІВG.

Рассмотрим варианты модификаций токола лечения больных с нейробластомой. Специалистами COG с 1994 по 2002 г. было проведено исследование, в которое было включено 97 больных с нейробластомой группы высокого риска, из них только 10 (10,3%) пациентов с 3-й стадией заболевания [24]. План лечения этих пациентов был сходным с проанализированными в нашем исследовании и включал 5 курсов индукционной ПХТ (1-й курс: цисплатин, этопозид; 2-й курс: винкристин, доксорубицин, циклофосфамид; 3-й курс: ифосфамид, этопозид; 4-й курс: карбоплатин, этопозид; 5-й курс: винкристин, доксорубицин, циклофосфамид). Сбор ПСК проводился после 3-го курса ПХТ, хирургическое лечение — после 4-го. После окончания этапа индукции проводилась лучевая терапия на ложе первичной опухоли и отдаленные метастазы. В качестве поддерживающей терапии проводилось 6 курсов биотерапии ретиноидными кислотами. Основное отличие в лечении заключалось в проведении тандемной BXT с трансплантацией ПСК. Применялось 2 последовательных курса ВХТ: 1-й курс — препаратами этопозид по 800 мг/ M^2 3 дня, карбоплатин по 667 мг/ M^2 3 дня, циклофосфамид по 1800 мг/м 2 3 дня; 2-й курс препаратом мелфалан (Алкеран) в дозе 60 мг/ м² 3 дня с тотальным облучением всего тела. Авторы сообщают о 54% пятилетней БСВ и 63% пятилетней ОВ. Сходное исследование было проведено SIOP [25]. В 2004–2011 гг. 26 пациентов группы высокого риска с нейробластомой 4-й стадии получили лечение, включавшее индукционную ПХТ, хирургическое лечение, лучевую терапию, тандемную ВХТ с трансплантацией ПСК и поддерживающую биотерапию ретиноидными кислотами. Первый курс ВХТ проводился по схеме тиофосфамид в дозе 300 мг/ M^2 , 3 дня, бусульфан по 4 мг/ кг, 4 дня; мелфалан (Алкеран) по 140 мг/м², 1 день. Второй курс ВХТ проводился по той же схеме через 2 мес от начала первого. Авторы сообщают о 37,3% трехлетней БСВ, отсутствии летальности в исследуемой когорте больных и отмечают возможность контролировать осложнения лечения [26].

В 2004-2008 гг. в Корее проводилось исследование по применению тандемной ВХТ с трансплантацией ПСК у пациентов с нейробластомой группы высокого риска [27]. В исследование вошли 50 пациентов: 45 (90%) пациентов с 4-й стадией болезни, 5 (10%) — с 3-й стадией. У 42 (93%) пациентов с 4-й стадией заболевания определялись метастазы в костях. Все пациенты получили 9 курсов индукционной ПХТ; 49 (98%) пациентов получили первый курс ВХТ, 47 (94%) — оба курса ВХТ. ВХТ проводилась по схеме тиофосфамид в дозе 200 мг/м², 3 дня, и мелфалан (Алкеран) в дозе 60 мг/м 2 , 2 дня. После 1-го курса ВХТ больным с 4-й стадией заболевания проводилось тотальное облучение всего тела в суммарной дозе 9,99 Гр. Авторы сообщают о пятилетней ОВ 77% и пятилетней БСВ 71,4%.

Таким образом, при аналогичном протоколе лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска с использованием тандемной трансплантации исследователями получены более высокие значения БСВ и ОВ при более длительном периоде наблюдения, что говорит о большей эффективности тандемной ВХТ на этапе консолидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют:

1) оба исследуемых режима индукционной химиотерапии показали высокую эффективность;

- 2) все рецидивы заболевания носили диссеминированный характер:
- проведение радикального хирургического вмешательства не снижало риск развития рецидива заболевания;
- проведение системной радиотерапии пациентам с активной остаточной опухолевой тканью в конце фазы индукции улучшает прогноз заболевания;
- более ранняя санация костного мозга от метастазов имеет связь с лучшим прогнозом забопевания

На основании полученных результатов обоснованно рекомендовать:

- 1) максимально органосохраняющий характер хирургического лечения, в т.ч. циторедуктивный;
- 2) пациентам с активной остаточной опухолью в конце фазы индукции показано проведение системной радиотерапии ¹³¹I-MIBG;
- 3) дальнейшее развитие схем лечения должно быть направлено на модификацию этапа консолидации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Alessi S, Grignani M, Carone L. Ganglioneuroblastoma: case report and review of the literature. *J Ultrasound*. 2011;14(2):84–88.doi:10.1016/j.jus.2011.04.006.
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369(9579):2106–2120. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
- 3. Казанцев А.П. Нейробластома. Современные представления о стадировании и прогнозе // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2015. Т.26. №3 С. 3–22. [Kazantsev AP. Neiroblastoma. Sovremennye predstavleniya o stadirovanii i prognoze. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2015;26(3):3–22. (In Russ).]
- 4. Holgersen LO, Subramanian S, Kirpekar M, et al. Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):153–155. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90339-5.
- Fritsch P, Kerbl R, Lackner H, Urban C. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. Pediatr Blood Cancer. 2004;43(6):679–682. doi: 10.1002/pbc.20126.
- 6. Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, et al. Long-term followup of the "wait and see" approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. *World J Surg*.

- 2013;37(2):459-465. doi: 10.1007/s00268-012-1837-0.
- Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. J Clin Oncol. 2008;26(9):1504–1510. doi: 10.1200/ JC0.2007.12.3349.
- 8. Modak S, Cheung NK. Neuroblastoma: therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):307–317. doi: 10.1016/j. ctrv.2010.02.006.
- Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1842–1848. doi: 10.1200/JC0.2011.37.9990.
- Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med. 2010;363(14):1313–1323. doi: 10.1056/NEJMoa1001527.
- 11. Бояршинов В.К., Долгополов И.С., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении нейробластомы высокого риска //

- Детская онкология. 2003. №3 С. 22–25. [Boyarshinov VK, Dolgopolov IS, Ravshanova RS, Mentkevich GL. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cells in the treatment of high-risk neuroblastoma. *Pediatric Oncology*. 2003;(3):22–25. (In Russ).]
- 12. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999;86(2):364–372. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990715)86:2<364::aid-cncr21>3.0.co;2-7.
- 13. Simon T, Häberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):752–758. doi: 10.1200/ jco.2012.45.9339.
- 14. Zwaveling S, Tytgat GA, van der Zee DC, et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95% tumour resection suffice? *Pediatr Surg Int.* 2012;28(10):953–959. doi: 10.1007/s00383-012-3109-3.
- 15. Moss TJ, Sanders DG, Lasky LC, Bostrom B. Contamination of peripheral blood stem-cell harvests by circulating neuroblastoma-cells. *Blood*. 1990;76(9):1879–1883.
- Rill DR, Santana VM, Roberts WM, et al. Direct demonstration that autologous bone-marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood*. 1994;84(2):380–383.
- Park SJ, Park CJ, Kim S, et al. Detection of bone marrow metastases of neuroblastoma with immunohistochemical staining of CD56, chromogranin A, and synaptophysin. Appl Immunohistochem *Mol Morphol.* 2010;18(4):348–352. doi: 10.1097/ PAI.0b013e3181d2ed4c.
- 18. Moss TJ, Reynolds CP, Sather HN, et al. Prognostic value of immunocytologic detection of bone marrow metastasis in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1991;324(4):219–226. doi: 10.1056/NEJM199101243240403.
- Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1378– 1384. doi:10.1038/sj.bjc.6694223.

- 20. Hutchinson RJ, Sisson JC, Miser JS, et al. Long-term results of [131I]metaiodobenzylguanidine treatment of refractory advanced neuroblastoma. *J Nucl Biol Med.* 1991;35(4):237–240.
- 21. Hoefnagel CA, Voûte PA, de Kraker J, Marcuse HR. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1987;28(3):308–314.
- 22. Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. Metaiodobenzylguanidine (mIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: results of the German Neuroblastoma Trial. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(2):84–88. doi: 10.1002/mpo.2950190203.
- 23. Schmidt M, Simon T, Hero B, et al. Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. Nuklearmedizin. 2006;45(4):145–151.
- 24. French S, DuBois SG, Horn B, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):879–884. doi: 10.1002/pbc.24351.
- 25. George RE, London WB, Cohn SL, et al. THyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6466–6473. doi: 10.1200/ JC0.2005.05.582.
- 26. Pasqualini C, Dufour C, Goma G, et al. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan—melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51(2):227–231. doi: 10.1038/bmt.2015.264.
- 27. Sung KW, Son MH, Lee SH, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: Results of SMC NB-2004 study. Bone Marrow Transplantation. 2013;48(1):68–73. doi: 10.1038/bmt.2012.86.

контактная информация

Хижников Александр Владимирович, врач отделения хирургического № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России **Адрес**: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **e-mail**: a.khizhnikov@list.ru,

ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7914-651X

Казанцев Анатолий Петрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургическим № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **e-mail**: oncoanat@mail.ru,

ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7309-1650

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1708

М.В. Тихонова¹, Д.В. Литвинов¹, А.И. Карачунский¹, В.И. Поспелов², А.Г. Румянцев¹

¹ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация ² ЗАО «Генетические технологии и анализы», Москва, Российская Федерация

Биологическое значение экзосом опухолевых клеток

Известный в течение полувека биологический процесс апоптоза клеток, сопровождаемый секрецией экзосом в биологические жидкости организма, в течение последних лет получил новое развитие. Оказалось, что циркулирующие ядерные и экзосомальные нуклеиновые кислоты, мРНК, микроРНК, множественные белки, липопротеины и другие биологические вещества циркулируют в «упаковке» из плазматической мембраны клетки-хозяина в жидких средах организма и способны оказывать обратное влияние на клетки-продуценты, включая презентацию содержащихся в экзосомах антигенов, влияющих на иммунный ответ, регуляцию межклеточных взаимодействий и канцерогенез. В обзоре представлены материалы по изучению экзосом опухолевых клеток и подходов к использованию экзосом в персонифицированной комбинированной химоэкзосомной терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: опухоли злокачественные, молекулярно-генетический анализ, экзосомы опухолевых клеток, определение циркулирующих нуклеиновых кислот экзосом, регуляторные эффекты обратной связи.

(**Для цитирования**: Тихонова М.В., Литвинов Д.В., Карачунский А.И., Поспелов В.И., Румянцев А.Г. Биологическое значение экзосом опухолевых клеток. *Онкопедиатрия*. 2017; 4(2):141–146. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1708)

M.V. Tikhonova¹, D.V. Litvinov¹, A.I. Karachunskii¹, V.I. Pospelov², A.V. Roumiantsev¹

 1 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation 2 Genetic Technologies and Analysis, Moscow, Russian Federation

Biological Meaning of Exosomes, Produced By Tumor Cells

The biological process of apoptosis of cells accompanied by the secretion of exosomes in the body's biological fluids has been available for half a century but recently has been improved. It was detected that circulating nuclear and exosomal nucleic acids, MRNA, microRNA, multiple proteins, lipoproteins, and other biological substances circulate in the body fluids in some kind of package formed by the plasma membrane of the host cell. These cells are able to exert a reverse effect on the producer cells; the influence includes presentation of the antigens contained in the exosomes and affecting the immune response, regulation of the intercellular interactions, and carcinogenesis. The review presents data on the study of exosomes of tumor cells and approaches to the application of exosomes in personified combined chemo-exosomal therapy of oncological diseases.

Key words: tumor malignant, molecular genetic analysis, exosomes of tumor cells, determination of circulating nucleic acids by exosomes, regulatory feedback effects.

(*For citation*: Tikhonova MV, Litvinov DV, Karachunskii AI, Pospelov VI, Roumiantsev AV. Biological Meaning of Exosomes, Produced By Tumor Cells. *Onkopediatria*. 2017;4(2):141–146. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1708)

ВВЕДЕНИЕ

История медицины XX века — во многом путь открытий и изучения способов передачи и реализации биологической информации. С каждым десятилетием наука продвигалась от более крупных структур организма к более мелким, от тканей к клеткам, от клеток к их органеллам, от органелл к наночастицам. Так, в 1980 г. при использовании прижизненной оценки эритроцитов у детей с наследственным сфероцитозом был описан процесс образования экзосом [1]. Позже, в 1983 г. были описаны экзосомы при изучении дифференцировки ретикулоцитов, которым в будущем был присвоен статус «бутылочной почты» организма [2]. Параллельно при внедрении оптической голографии циркулирующих клеток крови было показано, что секреция экзосом является не только общебиологическим процессом, характерным для всех клеток организма, но и следствием старения клеток [3].

Экзосомы, по сути своей, — это природные эндогенные наночастицы (30-100 нм в диаметре), которые клетка секретирует во внешнюю среду. Проще говоря, клетки сбрасывают белки, липиды и различные виды РНК в «упаковке» из собственной плазматической мембраны, «приклеив» наклейки-маркеры — церамиды. Одна экзосома может нести в себе до 4000 различных белков, более 1500 мРНК и микроРНК и даже молекулы ДНК. Поскольку огромный объем информации в экзосомах не рассматривался как потенциально возможный механизм передачи информации, их рассматривали как «мусорные мешки», с помощью которых клетка избавляется от избытка цитоплазмы во время старения/апоптоза. В конце XX века ученые выяснили, что экзосомы могут принимать участие в регуляции иммунных процессов организма, что делало их роль значительно более важной [4-6]. К 2007 г. стало известно, что эти частицы несут в себе огромный объем микроРНК и матричных РНК, что доказывало их участие в фенотипической изменчивости клеток-мишеней [7-9]. В настоящее время известно, что экзосомы присутствуют во всех биологических жидкостях живого организма, включая кровь, слюну, слезную и спинномозговую жидкость и даже грудное молоко [10].

Функции экзосом очень многообразны, это и презентация антигенов, и регуляция межклеточных взаимодействий, участие в секреции белков, иммунном ответе и канцерогенезе.

ЭКЗОСОМЫ

Терминология и дефиниции

Термин «экзосома» фигурирует в литературе под разными формулировками — микрочастицы, эктосомы, микровезикулы, онкосомы, дексосомы, апоптотические тельца, акросомы и т.д. Какие-то из этих терминов появились в результате работы ученых со специфическими тканями. К таким относятся онкосома, эктосома, акросома, дексосома.

В свою очередь термины «микрочастица» и «микровезикула» являются обобщающими, а апоптотическое тельце вообще относится к частице с другой функ-цией и строением.

Наиболее точным определением экзосомы является следующее. Экзосома — это внеклеточная мембранная частица размерами от 30 до 100 нм, имеющая эндоцитозное происхождение, которая образуется в процессе формирования мультивезикулярного тельца и секретируется в межклеточное пространство [11]. Экзосомы являются результатом четырех последовательных процессов — инициации, эндоцитоза, формирования мультивезикулярного тела, секреции [12]. Процесс образования экзосомы начинается с инвагинации микродоменов цитоплазматической мембраны с формированием ранней эндосомы. Дальнейшая судьба сформированной частицы будет зависеть от специальной ферментной системы G-белков (GTP-аз) Rab-семейства. Rab-5 белок связывается с ранней эндосомой, запуская работу эффекторных белков — раннего эндосомального антигена 1, фосфоинозитол-3-киназы, рабенозина-5. Их взаимодействие формирует комплекс-стабилизатор GDP/GTP Rabex-5 для активной формы белка Rab-5, который определяет дальнейшее слияние мембран и «узнавание» только тех белков, которые имеют в своей структуре так называемый специфический домен FYVE [13]. Таким образом, происходит связывание комплекса GDP/GTP Rabex-5 с FYVE-доменом белкового комплекса ESCRT-0 (Endosomal Sorting Complex Required for Transport). Этот процесс, в свою очередь, способствует сборке остальных частей комплекса ESCRT-О на уже сформировавшейся эндосомальной мембране, что приводит к организации комплексов ESCRT-1 и ESCRT-2, влияющих на дальнейшую инвагинацию мембраны с формированием мультивезикулярного тельца и комплекса ESCRT-3. Именно ESCRT-3 опосредует окончательное формирование микровезикул и их «отшнуровывание» от материнских клеток [14]. Этот путь в настоящее время является основным в формировании экзосом.

Как уже было сказано, судьба ранней экзосомы зависит от GTP-аз Rab. Так, Rab-7 ведет раннюю Rab-5 позитивную эндосому по пути деградации и слияния с лизосомой, а белки Rab11, Rab27A, Rab27B и Rab35, напротив, приводят ее к секреции в виде экзосомы во внеклеточное пространство [15]. Таким образом, идет сепарация внутриклеточного «мусора» от значимой информации в виде белков, различных видов РНК и ДНК.

Секреция экзосом ускоряется при воздействии на организм неблагоприятных факторов, таких как стресс и перегрузки, а также за счет низких значений рН среды, повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция, тепловом шоке. В постоперационном периоде и на этапе проведения химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями также повышается выработка

этих частиц. Секреция экзосом в межклеточное пространство происходит путем слияния мультивезикулярного тельца с мембраной клетки. Тем самым экзосомы получают не только собственную мембрану, но и трансмембранные белки материнской клетки, что опосредует их вступление во взаимодействия, характерные для клетки-донора [16].

Свойства мембраны и характеристика состава экзосом

Множество нанопузырьков, «одетых» в мембрану, в огромных количествах циркулируют в биологических жидкостях человека. В частности, в 1 мкл крови содержится более 3 000 000 экзосом. Каждая из них окружена мембраной, которая по своему качественному составу не отличается от клеточной, однако входящие в нее фосфолипиды более сбалансированы [17]. В ней чаще происходит перемещение липидов из внутренней поверхности мембраны в наружную (флип-флоп) [18], а сами частицы обладают повышенной устойчивостью в различных диапазонах физиологического рН внутриклеточной жидкости [19].

В составе экзосом присутствуют белковые и РНК молекулы. Все белки в экзосомах можно разделить на 2 группы — неспецифичные и тканеспецифичные. Нетканеспецифичные белки, такие как белки теплового шока HSC70, HSP90, тетраспанины, аннексины и флотилины, присутствуют практически во всех экзосомах. Тканеспецифические белки зависят от принадлежности к тканям, клетки которых выработали ту или иную экзосому: например, HER-2 для тканей рака молочной железы или МНСІІ для дендритных клеток и В-лимфоцитов. Большинство белков экзосом можно также распределить на несколько групп по их функциональному назначению: белки цитоскелета, белки комплекса гистосовместимости, белки сигнальной трансдукции, белки слияния и стыковки мембран, белки теплового шока. Наиболее часто в экзосомах встречаются 25 белков, среди которых белок теплового шока 70кДА, CD9, CD 81, CD 63, альбумин, лактатдегидрогеназа А, синтеин, аннексин А5, альдолаза А, кофилин 1 и др. [18, 20, 21].

Что же до различных видов РНК, в экзосомах преобладают матричные и микроРНК, причем сывороточные экзосомы и экзосомы мочи также содержат тРНК, рРНК, миРНК и маРНК [22]. Наиболее изучены свойства микроРНК экзосом, которые участвуют в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном этапе, и матричных РНК, которые при переносе от родительской клетки к клетке-мишени способны участвовать в регуляции фенотипических свойств этих клеток. Функции других видов РНК экзосом в настоящее время находятся на стадии изучения.

Мы также знаем, что экзосомы могут нести в себе молекулы ДНК. Какова их роль? К сожалению, на данный момент назначение их неизвестно. Многие ученые рассматривают экзосомальные

ДНК как артефакт, другие считают, что информация о наличии ДНК в экзосомах изначально является ошибкой: учитывая сложную технологию выделения экзосом и наличие на них белка CD9, за экзосомы могли быть приняты апоптотические тельца, действительно несущие в себе молекулы ДНК, но имеющие другое строение и массу, значительно большую, чем экзосома (100–220 нм). В любом случае, изучение состава экзосом имеет важное значение для понимания их функционирования и роли в межклеточных взаимодействиях [23].

Клеточно-экзосомальные контакты (обратная связь)

В отличие от обсуждаемого состава экзосом (а это процесс бесконечного изучения, так как в организме человека циркулируют и экзосомы микробиоты), механизмы взаимодействия экзосом с клетками-реципиентами достаточно хорошо изучены. На текущий момент можно выделить 4 основных пути клеточно-экзосомальных взаимодействий:

- прикрепление и слияние мембраны экзосомы с мембраной клетки-мишени, в результате чего белки мембраны экзосомы переходят в плазматическую мембрану клетки [24];
- поглощение клеткой-мишенью экзосомы методом транс- и эндоцитоза, что приводит к высвобождению содержимого микрочастицы в цитоплазму клетки [25];
- лигандрецепторные взаимодействия между клетками и экзосомами без слияния мембран [4];
- 4) влияние компонентов экзосом после лизиса экзосомальной мембраны в межклеточной среде [26].

Используя все эти механизмы, экзосомы могут регулировать межклеточные взаимодействия, рост, развитие и фенотипическую изменчивость клеток, а следовательно, играть роль в процессах канцерогенеза.

Экзосомы и канцерогенез

Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, обладают значительным влиянием на рост и развитие злокачественных образований, их отдаленное метастазирование, патологический ангиогенез, химиорезистентность и уход малигнизированной клетки от иммунного надзора. Экзосомы могут не только формировать иммунопривилегированную среду внутри опухолевой ткани [27], но и переносить проапоптотические молекулы (Fasлиганд, TRIAL), вызывающие гибель активированных противоопухолевых Т-лимфоцитов [28].

Одно из самых неприятных свойств опухолевых экзосом при канцерогенезе — их участие в отдаленном метастазировании. Невозможно выразить их действие более точно, чем В. Pultz и соавт. в статье «Многогранная роль экстрацеллюлярных везикул в метастазировании: Подготовка почвы к посе-

ву» [29], в которой подробно описаны механизмы, с помощью которых экзосомы опухолевых клеток способствуют адгезии, инвазии и росту злокачественных клеток, метастазирующих из первичного очага. Злокачественные новообразования секретируют экзосомы, несущие молекулы кадгерин-11, ADAM-17, ADAM-10, которые помогают опухоли метастазировать [30], а также переносят интегрины, способствующие адгезии опухолевых клеток и увеличению экспрессии некоторых генов, ответственных за инвазию, например МТ1-ММР [31].

В 2016 г. В. Sung и А. Weaver провели эксперимент, при котором миграция клеток фибросаркомы по градиенту концентрации опухолевых экзосом в сыворотке была остановлена путем блокировки уже известной нам GTP-азы Rab27A [32]. Таким образом, экзосомы не только «готовят» участок под будущий метастатический очаг, но и приводят туда малигнизированные клетки посредством хемотаксиса.

Как уже было сказано, экзосомы могут обеспечивать химиорезистентность опухоли. Пример такого действия описан в работе J. Сгоw и соавт., в которой была доказана роль экзосом в резистентности рака яичников к препаратам платины. Более того, при проведении эксперимента, в котором авторы взяли чувствительную к платине культуру клеток A2780 и внесли в нее экзосомы, выработанные платинорезистентной клеточной линией рака яичников OVCAR10, клетки A2780 не только стали резистентными к платине, но и сами стали производить экзосомы, воздействуя на новые наивные клетки своей линии [33].

Несмотря на все удручающие эффекты экзосом в канцерогенезе, имеются публикации, демонстрирующие противоопухолевую, терапевтическую активность экзосом здоровых клеток. Например,

перенос miR-16, секретируемых мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, ингибирует ангиогенез в опухоли [34]. В работе Е. Коh и соавт. описано, как CD47, обеспечивающий защитный сигнал «не-ешь-меня» на поверхности опухолевых клеток при контакте с протеином фагоцитов SIRPa был заблокирован с помощью экзосом, что привело к значительному усилению фагоцитоза злокачественных клеток и индукции противоопухолевой активности Т-клеток [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальные исследования по экзосомам опухолевых клеток в нашей стране проводились в 2000-2010 гг. профессором А.С. Белохвостовым, безвременно ушедшим из жизни в 2010 г. В настоящее время его коллегами и учениками ведутся работы по получению из опухолевых клеток, и модификации экзосом in vitro с целью их использования в качестве таргетных нанопрепаратов против онкозаболеваний. Разрабатываются новые технологии по выявлению и выделению специфических и неспецифических экзосом, использованию их в качестве диагностических и прогностических маркеров при злокачественных опухолях, а также как естественных эндогенных и полученных in vitro вакцин, позволяющих персонализировать терапию каждого пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Румянцев А.Г., Метелкин А.Н., Манин В.Н. Анализ формы и размеров эритроцитов при наследственном сфероцитозе и у здоровых детей методом топографической интрафазометрии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1980. Т.59. №5 С. 43–45. [Rumyantsev AG, Metelkin AN, Manin VN. Analiz formy i razmerov eritrotsitov pri nasledstvennom sferotsitoze i u zdorovykh detei metodom topograficheskoi intrafazometriu. Pediatriia. 1980;59(5):43–45. (In Russ).]
- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell. 1983;33(3):967–977. doi: 10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- Вельтищев Ю.Е., Князев Ю.А., Степанов В.М., и др. Возможности использования оптической голографии в клинических исследованиях // Советская медицина. — 1983. — №2. — С. 54-59.

- [Vel'tishchev YuE, Knyazev YuA, Stepanov VM, et al. Vozmozhnosti ispol'zovaniya opticheskoi golografii v klinicheskikh issledovaniyakh. Sovetskaya meditsina. 1983;(2):54–59. (In Russ).]
- Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 1996;183(3):1161–1172. doi: 10.1084/jem.183.3.1161.
- 5. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Мониторинг мутантных генов опухолевого происхождения в плазме и клетках крови онкогематологических и онкологических больных // Гематология и трансфузиология. 2002. Т.47. №1 С. 75. [Belokhvostov AS, Rumyantsev AG. Monitoring mutantnykh genov opukholevogo proiskhozhdeniya v plazme i kletkakh krovi onkogematologicheskikh i onkologicheskikh bol'nykh. Gematol Transfuziol. 2002;47(1):75. (In Russ).]
- 6. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры. Молекулярно-генетические, иммунохимические,

- биохимические анализы. М.: Макс-Пресс; 2002. 90 с. [Belokhvostov AS, Rumyantsev AG. Onkomarkery. Molekulyarno-geneticheskie, immunokhimicheskie, biokhimicheskie analizy. Moscow: Maks-Press; 2002. 90 р. (In Russ).]
- 7. Вдовиченко К.К., Белохвостов А.С., Маркова С.И., и др. Особенности выявления мутантной формы гена В-гаf в плазме крови и при онкологических заболеваниях // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. Т.З. №2 С. 37 39. [Vdovichenko KK, Belokhvostov AS, Markova SI, et al. Specific features of determining a mutant form of the gene B-raf in blood plasma in oncologic diseases. Pediatric haematology/oncology and immunopathology. 2004;3(2):37 39. (In Russ).]
- Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654–659. doi: 10.1038/ncb1596.
- 9. Белохвостов А.В., Доудерд Ф., Пахомов А.В., и др. Роль гена РЗ5 в патогенезе онкологических заболеваний. Полиморфизм и мутации // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Т.7. №3 С. 28–35. [Belokhvostov AV, Douderd F, Pakhomov AV, et al. Rol' gena R35 v patogeneze onkologicheskikh zabolevanii. Polimorfizm i mutatsii. Pediatric haematology/oncology and immunopathology. 2008;7(3):28–35. (In Russ).]
- 10. Храмцов А.И., Храмцова Г.Ф., Хмельницкая Н.М. Технология тканевых матриц в современном диагностическом и научном исследовании // Вопросы онкологии. 2010. Т.56. №2 С. 240—244. [Khramtsov Al, Khramtsova GF, Khmel'nitskaya NM. Tekhnologiya tkanevykh matrits v sovremennom diagnosticheskom i nauchnom issledovanii. *Problems in oncology*. 2010;56(2):240—244. (In Russ).]
- 11. Тамкович С.Н., Тутано О.С., Лактионов П.П. Экзосомы: механизмы возникновения, состав, транспорт, биологическая активность, использование в диагностике // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2016. Т.33. №3 С. 163—175. [The translated variant: Tamkovich SN, Tutanov OS, Laktionov PP. Exosomes: generation, structure, transport, biological activity, and diagnostic application. Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol. 2016;10(3):163—173. doi: 10.1134/S1990747816020112.] doi: 10.7868/S0233475516020122.
- Kharaziha P, Ceder S, Li Q, Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. Biochim Biophys Acta. 2012;1826(1):103–111. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.006.
- 13. Spang A, Shiba Y, Randazzo PA. Arf GAPs: gate-keepers of vesicle generation. *FEBS Lett*. 2010;584(12):2646–2651. doi: 10.1016/j.febs-let.2010.04.005.
- 14. Hurley JH. The ESCRT complexes. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2010;45(6):463–487. doi: 10.3109/10409238.2010.502516.

- 15. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol.* 2010;12(1):19–30. doi: 10.1038/ncb2000.
- 16. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*. 2010;73(10):1907–1920. doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.
- 17. Belting M, Wittrup A. Nanotubes, exosomes, and nucleic acid-binding peptides provide novel mechanisms of intercellular communication in eukaryotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol.* 2008;183(7):1187–1191. doi: 10.1083/jcb.200810038.
- Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, et al. Mast cell- and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J.* 2004;380(Pt 1):161–171. doi: 10.1042/BJ20031594.
- Staubach S, Razawi H, Hanisch FG. Proteomics of MUC1-containing lipid rafts from plasma membranes and exosomes of human breast carcinoma cells MCF-7. *Proteomics*. 2009;9(10):2820–2835. doi: 10.1002/pmic.200800793.
- Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(7):940–948. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.03.017.
- 21. Keller S, Konig AK, Marme F, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Lett.* 2009;278(1):73–81. doi: 10.1016/j. canlet.2008.12.028.
- 22. Li M, Zeringer E, Barta T, et al. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1652):20130502. doi: 10.1098/rstb.2013.0502.
- 23. Crescitelli R, Lasser C, Szabo TG, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, mi-crovesicles and exosomes. *J Extracell Vesicles*. 2013;2(1):20677. doi: 10.3402/jev.v2i0.20677.
- 24. Rieu S, Geminard C, Rabesandratana H, et al. Exosomes released during reticulocyte maturation bind to fibronectin via integrin alpha4beta1. *Eur J Biochem.* 2000;267(2):583–590. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01036.x.
- Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood*. 2004;104(10):3257–3266. doi: 10.1182/blood-2004-03-0824.
- 26. Григорьева А.Е., Тамкович С.Н., Еремина А.В., и др. Экзосомы слезной жидкости здоровых людей: выделение, идентификация и характеризация // Биомедицинская химия. 2016. Т.62. №1 С. 99–106. [Grigor'eva AE, Tamkovich SN, Eremina AV, et al. Characteristics of exosomes andmicroparticles discovered in human tears.

- Biomed Khim. 2016;62(1):99-106. (In Russ).] doi: 10.18097/PBMC20166201099.
- 27. Savina A, Furlan M, Vidal M, Colombo MI. Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells. *J Biol Chem*. 2003;278(22):20083–20090. doi: 10.1074/jbc.M301642200.
- 28. Kim JW, Wieckowski E, Taylor DD, et al. Fas ligand-positive membranous vesicles isolated from sera of patients with oral cancer induce apoptosis of activated T lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2005;11(3):1010–1020.
- Dos Anjos Pultz B, Andrés Cordero da Luz F, Socorro Faria S, et al. The multifaceted role of extracellular vesicles in metastasis: priming the soil for seeding. *Int J Cancer*. 2017;140(11):2397–2407. doi: 10.1002/ijc.30595.
- 30. Higginbotham JN, Demory Beckler M, Gephart JD, et al. Amphiregulin exosomes increase cancer cell invasion. *Curr Biol*. 2011;21(9):779–786. doi: 10.1016/j.cub.2011.03.043.

- 31. Hendrix A, Hume AN. Exosome signaling in mammary gland development and cancer. *Int J Dev Biol*. 2011;55(7–9):879–887. doi: 10.1387/ijdb.113391ah.
- 32. Sung BH, Weaver AM. Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells. *Cell Adh Migr*. 2017;11(2):187–195. doi: 10.1080/19336918.2016.1273307.
- 33. Crow J, Atay S, Banskota S, et al. Exosomes as mediators of platinum resistance in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(7):11917–11936. doi: 10.18632/oncotarget.14440.
- 34. Lee JK, Park SR, Jung BK, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e84256. doi: 10.1371/journal.pone.0084256.
- 35. Koh E, Lee EJ, Nam GH, et al. Exosome-SIRP alpha, a CD47 blockade increases cancer cell phagocytosis. *Biomaterials*. 2017;121:121–129. doi: 10.1016/j. biomaterials.2017.01.004.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тихонова Марина Валерьевна, врач-онколог отделения онкологии/гематологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва»

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел**.: +7 (495) 287-65-70, **e-mail**: dr.tihonova@list.ru,

ORCID: http://orcid.org/ 0000-0001-5679-8961

Литвинов Дмитрий Витальевич, кандидат медицинских наук, главный врач

ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва»

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел**.: +7 (495) 287-65-70, **e-mail**: litvinov_d_v@mail.ru

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва»

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, тел.: +7 (495) 287-65-70, e-mail: aikarat@mail.ru,

ORCID: http://orcid.org/ 0000-0002-9300-5198

Поспелов Вадим Игоревич, генетик, президент фонда «Закон. Справедливость. Милосердие» ЗАО «Генетические технологии и анализы»

Адрес: 105118, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 25/18, стр. 1, тел.: +7 (495) 673-40-38,

e-mail: vadim_pospelov@mail.ru

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва»

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел**.: +7 (495) 287-65-70,

e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru, SPIN-код: 2227-6305,

ORCID: http://orcid.org/ 0000-0002-1643-5960

DOI: 10.15690/onco.v4i2.1709

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

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

Рак желудка у пациента 16 лет: описание клинического случая

Представлено описание редкого для пациентов детского возраста клинического случая. В НИИ ДОГ поступил пациент в возрасте 16 лет с подозрением на опухолевое заболевание желудка. В ходе комплексного обследования, включающего методы лучевой диагностики, эндоскопии, морфологическое и иммуногистохимическое исследование, установлен диагноз: «Рак желудка, метастазы в забрюшинных лимфоузлах и по брюшине T2N2M1, IV стадия». Обследование, тактика и методы лечения не отличались от стандартных программ лечения взрослых пациентов, больных раком желудка: проведена полихимиотерапия в неоадъювантном режиме (8 курсов) и хирургическое лечение в радикальном объеме — гастрэктомия, лимфодиссекция D2. На момент написания статьи пациент жив, ему проводится дальнейшее лечение — адъювантная полихимиотерапия. Признаков рецидива или прогрессирования заболевания не выявлено. Прогноз заболевания оценить не представляется возможным, так как описанный случай является редчайшим для данной возрастной группы.

Ключевые слова: детская онкология, рак желудка, гастрэктомия, лапароскопия.

(**Для цитирования**: Рыбакова Д.В., Давыдов М.М., Казанцев А.П., Керимов П.А., Матинян Н.В., Рак желудка у пациента 16 лет: описание клинического случая. *Онкопедиатрия*. 2017;4(2):147–151. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1709)

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований у детей опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), представленные в основном лимфопролиферативными заболеваниями или саркомами мягких тканей, составляют лишь 1,2% [1].

Рак желудка — крайне редкое заболевание у детей и составляет 0,05% всех злокачественных новообразований ЖКТ [2]. Различают 2 гисто-

логических типа рака желудка (классификация Р. Lauren) — кишечный и диффузный, при этом диффузный тип чаще встречается в молодом возрасте. Согласно результатам клинических наблюдений, неблагоприятный прогноз при диффузном раке желудка связывают с низкой выявляемостью на ранних стадиях, быстрым течением, более злокачественным потенциалом опухолевых клеток и ранним метастазированием [3–5].

D.V. Rybakova M.M. Davydov, P.A. Kerimov, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan

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

Cancer of the Stomach in A Child of 16 Years: A Rare Clinical Case

In the Russian Cancer Research Center (RCRC) entered a 16-year-old, patient with the stomach tumor. During the complex examination, including methods of radiation diagnosis, endoscopy, morphological and immunohistochemical research, a diagnosis were made: «Stomach cancer, metastasis in retroperitoneal and peritoneal lymph nodes T2N2M1, IV stage». The patient underwent polychemotherapy in neoadjuvant mode (8 courses) and surgical treatment in a radical volume — gastrectomy, D2 level of lymphadenectomy. At this moment, the patient is alive, further special treatment is underway — adjuvant polychemotherapy, no signs of recurrence or progression of the disease have been identified.

Key words: children oncology, stomach cancer, a gastrectomy in a child, laparoscopy.

(*For citation:* Rybakova DV, Davydov MM, Kerimov PA, Kazantsev AP, Matinyan NV. Cancer of the Stomach in A Child of 16 Years: A Rare Clinical Case. *Onkopediatria*. 2017;4(2):147–151. Doi: 10.15690/onco.v4i2.1709)

Заболевание не имеет ранних специфических симптомов и может манифестировать диспепсией, болями в эпигастрии, тошнотой, анемией, потерей веса. Этиология рака желудка у взрослых связана с такими факторами жизни, как употребление алкоголя, курение, диета с очень высоким содержанием соли и нитратов, а также наличием инфекционного агента Helicobacter pylori и генетической предрасположенностью [6]. Однако роль данных факторов в развитии рака желудка у детей не доказана: в литературе описаны лишь единичные случаи [7–9].

Литературный материал в большинстве своем представлен описательными клиническими примерами, без приведения статистических данных. Из-за редкости заболевания и неяркой клинической картины у детей рак желудка диагностируется на поздних стадиях, характеризуется неблагоприятным прогнозом, а используемые методы лечения не отличаются от таковых у взрослых пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 16 лет, поступил в отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ для продолжения лечения, начатого по месту жительства.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений, первых срочных родов на 38-й нед гестации, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов; грудное вскармливание до 6 мес. Прививки выполнены по возрасту. Со слов мамы, у специалистов не наблюдался; хронические заболевания отрицает. Развитие соответственно возрасту. В семье у бабушки по материнской линии в пожилом возрасте выявлен рак яичников.

Пациент болен с мая 2016 г., когда при диспансеризации по месту жительства выявлена анемия (уровень гемоглобина 73 г/л); в течение 1 мес пациент принимал по рекомендации педиатра железа (III) гидроксид полимальтозат. Однако при повторном обследовании уровень гемоглобина оставался низким — 78 г/л, в связи с чем выполнена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой выявлен язвенный дефект по большой кривизне желудка. По данным цитологического исследования края язвенного дефекта выявлены злокачественные атипичные клетки. Пациент направлен на консультацию в НИИ ДОГ для диагностики и решения вопроса о тактике лечения.

В научно-консультативном отделении НИИ ДОГ ребенку проведено комплексное обследование:

- компьютерная томография органов грудной клетки: признаков очаговых и инфильтративных изменений не выявлено;
- радиоизотопное исследование скелета: специфического поражения костей не выявлено;
- эзофагогастродуоденоскопия: пищевод не изменен на всем протяжении, розетка кардии

- эластичная, смыкается не полностью. На границе верхней и средней трети тела желудка по большой кривизне, по передней и задней стенкам на фоне инфильтрированной слизистой оболочки определяется изъязвление приблизительно до 3,0 см в диаметре с приподнятыми краями. Дно язвы плотное. Отмечается умеренная кровоточивость при контакте. Выполнена биопсия краев и дна язвы. Антральный отдел и привратник свободны. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы без патологии:
- магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: на уровне верхней и средней трети желудка стенка утолщена до 2,5 см (рис. 1). Отмечаются множественные парагастральные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре (рис. 2). По переднему краю селезенки добавочная долька 1,5 см, также кпереди от вышеописанного образования два узла по брюшине размерами 0,7 и 1,5 см. Отмечаются лимфоузлы по ходу брюшной аорты и мезентериальные лимфоузлы (максимально до 1,3×0,7 см). Печень без признаков поражения.

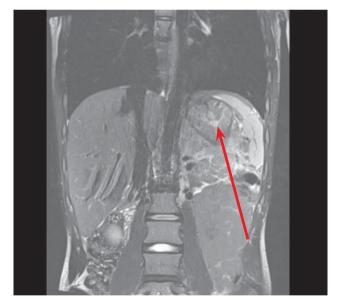


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости: утолщенная стенка желудка (стрелка)

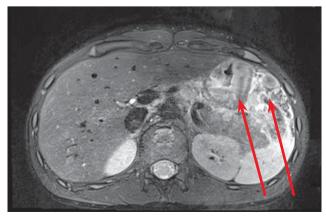


Рис. 2. MPT органов брюшной полости: утолщение стенки желудка и метастаз по брюшине (стрелки)

Проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с использованием антител panCK(AE1/AE3), CK7, CK20, villin, Her2/ neu, CD56, synaptophysin, chromogranin, CD20, CD3, CD30, Ki-67. Опухолевые клетки экспрессируют panCK(AE1/AE3), CK7(часть+), villin(часть+). При реакции с Кі-67 позитивны около 90% опухолевых клеток. На отдельных клетках отмечается экспрессия synaptophysin. Опухолевые клетки не экспрессируют CD20, CD3, CD30, CD56, chromogranin. Реакция с Her2/neu на опухолевых клетках негативна (+1). Заключение: Морфоиммуногистохимическая картина соответствует низкодифференцированной аденокарциноме с перстневидноклеточными элементами (poorly cohesive carcinoma).

На основании полученных данных установлен диагноз: «Рак желудка TxN2M1, IV стадия». Рекомендована полихимиотерапия по программе Xelox (оксалиплатин внутривенно в дозе 130 мг/м^2 в 1-й день и капецитабин per оs в дозе 1000 мг/м^2 в дни 1–15-й). Суммарно по месту жительства проведено 8 курсов неоадъювантной химиотерапии с положительным эффектом по данным обследования:

- эзофагогастродуоденоскопия: на границе верхней и средней трети тела желудка по большой кривизне отмечается постъязвенный дефект с конвергенцией складок и небольшим сужением просвета. Инфильтрации слизистой оболочки не отмечено:
- магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: сохраняется на уровне верхней и средней трети желудка утолщение стенки до 1,2 см (рис. 3). Также визуализируются множественные парагастральные лимфоузлы до 0,9 см в диаметре. По переднему краю селезенки — добавочная долька размером 1,5 см. Дополнительных узловых образований в брюшной полости не выявлено. Печень без признаков поражения.

На консилиуме принято решение выполнить пациенту хирургический этап лечения в следующем объеме: лапароскопия, ревизия брюшной полости; при отсутствии диссеминации по брюши-

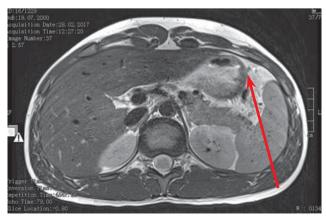


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости: стенка желудка после полихимиотерапии по программе Xelox (стрелка)

не продолжить оперативное лечение в радикальном объеме — гастрэктомия, лимфодиссекция D2.

Техника операции

Положение больного на спине, с валиком под мечевидным отростком.

Лапароскопия. При ревизии брюшной полости диссеминации по брюшине и печени не выявлено.

Срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобкового симфиза.

Вскрыта малая сальниковая сумка, мобилизован желудок по малой кривизне. Выделены правая и левая желудочные артерии, перевязаны и пересечены. С помощью сшивающего аппарата выполнена резекция дистального отдела желудка, культя двенадцатиперстной кишки погружена двумя полукисетными швами. Затем вскрыта большая сальниковая сумка, выполнена мобилизация всей парагастральной клетчатки до ворот селезенки, поэтапно перевязаны и пресечены короткие вены желудка. На брюшной отдел пищевода наложен зажим Сатинского, выполнена гастрэктомия единым блоком с лимфодиссекцией. Сформированы эзофагоеюноанастомоз на отводящей петле и межкишечный анастомоз по Брауну.

Тщательный гемостаз с использованием коагуляции. Брюшная полость дренирована двумя дренажами: справа — в область гепатодоуденальной связки и зону анастомоза, слева — под левый купол диафрагмы.

Послойное ушивание раны. Косметический шов на кожу.

Время операции составило 3 ч.

Больному проведена комбинированная сбалансированная многокомпонентная анестезия с эпидуральной анальгезией. Интраоперационная кровопотеря составила 150 мл, дополнительной трансфузии компонентов крови не понадобилось. По окончании операции больной экстубирован на операционном столе.

Ближайший послеоперационный период на фоне антибактериальной, сопроводительной и симптоматической терапии протекал гладко. На 3-и сут после операции ребенок переведен из реанимационного отделения в палату хирургического отделения.

На 5-е сут в послеоперационном периоде выполнено контрастное рентгеновское исследование брюшной полости: на обзорных рентгено-граммах без патологии. При глотании бариевой взвеси пищевод проходим, замедлена эвакуация из пищевода (супрастенотическое расширение при прохождении анастомоза 0,1–0,2 см). Заполнение бариевой взвесью тощей кишки своевременное. Четких признаков несостоятельности анастомоза не выявлено (рис. 4).

По данным гистологического заключения в задней стенке тела желудка и по большой кривизне выявлен блюдцеобразный опухолевый узел размером 2,6×2×0,4 см: представлен перстневидноклеточным раком и аденокарциномой (Lauren,



Рис. 4. Рентгенограмма брюшной полости: контрастирование анастомоза

тип II) с признаками лечебного патоморфоза 1-й степени (пригодно к идентификации 80% клеток опухоли). Отмечены инфильтрация слизистой, подслизистой и внутренней половины мышечной оболочки желудка, а также периневральная инвазия в стенку желудка. В краях резекции пищевода и желудка опухолевые клетки не обнаружены.

В малом сальнике 18 лимфоузлов, в 16 из них метастазы перстневидноклеточного рака желудка, в большом сальнике 10 лимфоузлов, в 9 — метастазы перстневидноклеточного рака желудка.

При иммуногистохимическом исследовании операционного материала обнаружена экспрессия Ki-67 (95% клеток), экспрессия Her2/neu не обнаружена (0% клеток).

Пациенту проведен также ряд молекулярногенетических исследований с целью выявления наследственной формы рака и определения чувствительности к таргетным препаратам. Так, мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, ассоциированных с высоким риском развития рака желудочно-кишечного тракта, не выявлено. При исследовании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, микросателлитной нестабильности не выявлено. Фенотип опухоли со стабильной системой репарации.

Пациенту было рекомендовано продолжить полихимиотерапию в адъювантном режиме по схеме Xelox на основании полученных морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных с последующим контрольным обследованием.

На 10-е сут пациент в удовлетворительном состоянии выписан из хирургического отделения НИИ ДОГ для продолжения лечения по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак желудка, одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, занимает в общемировой структуре онкологической заболеваемости 4-е место, а в структуре смертности остается «лидером», уступая лишь раку легкого [10]. Данная статистика характерна, однако, только для взрослого населения. Как было отмечено ранее, рак желудка у детей составляет 0,05% всех злокачественных опухолей ЖКТ в детской популяции, при этом роль факто-

ров жизни (употребление алкоголя, курение, диета с очень высоким содержанием нитратов и наличием Helicobacter pylori) в развитии патологии до сих пор не выявлена. У детей отмечены случаи рака желудка не только при наследственных полипозах ЖКТ, но и в виде спорадических заболеваний [2, 11].

Клинические проявления заболевания очень различны и неспецифичны. Рак желудка у детей следует дифференцировать с гастроинтестинальными стромальными опухолями [12], лимфомой с поражением желудка, лейомиосаркомой, тератомой и наследственным полипозом [9]. Из-за редкости рака желудка в педиатрической популяции диагностировать патологию на ранних стадиях крайне сложно, а стратегия лечения основана на принципах лечения взрослых: рекомендовано комплексное лечение — химиотерапевтическое и радикальное хирургическое. Стандартной схемой химиотерапии на протяжении многих лет было сочетание 5-фторурацила с препаратами платины. В настоящее время активно используется капецитабин в комбинации с оксалиплатином, при Her2позитивном раке желудка также возможно применение трастузумаба [13]. Проведение больших мультицентровых исследований у детей невозможно в связи с малым количеством пациентов.

В доступной литературе сообщается о 21 случае рака желудка в возрастной группе младше 21 года, где только 1 пациент (жив на момент анализа литературных источников) прослежен более 2 лет [14]. Приведены клинический случай рака желудка у 12-летней девочки, а также обзор литературы, где описаны еще 15 случаев данного заболевания у детей в возрасте от 2,5 до 17 лет: прослежена судьба 9 из 15 пациентов, 8 из них умерли в первый год заболевания, 1 ребенок был жив в течение 102 мес [7]. В 2011 г. опубликовано описание 5 случаев рака желудка у детей за 20-летний период: жив только 1 пациент [15]. Эти данные демонстрируют, что рак желудка в детском возрасте характеризуется крайне плохим прогнозом заболевания. Возможно, это связано с редкостью заболевания и диагностикой на поздних стадиях болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо помнить, что и в детском возрасте встречается рак желудка. При подозрении на данное заболевание обязательно проведение полноценного гистологического и молекулярно-генетического исследования, а при подтверждении данного диагноза у ребенка необходимо применение протоколов лечения, принятых у взрослых больных.

источник финансирования

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Brecht IB, Graf N, Schweinitz DV, Fruhwald MC, Bielack SS, Schneider DT. Networking for children and adolescents with very rare tumors: foundation of the gpoh pediatric rare tumor group. Klinische Padiatrie. 2009;221(3):181– 185. doi.org/10.1155/2014/527471.
- 2. Goldthorn JF, Canizaro PC. Gastrointestinal malignancies in infancy, childhood, and adolescence. *Surgical Clinics of North America*. 1986;66(4):845–861. doi. org/10.1155/2014/527471.
- 3. Аруин Л.И. *Рак желудка* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999. №1. С. 72–78. [Aruin Ll. *Rak zheludka* // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 1999;1:72–78. (In Russ).]
- Никулин М.П., Любченко Л.Н., Сельчук В.Ю., Стилиди И.С. Наследственный рак желудка: молекулярногенетические и клинические аспекты // Современная онкология. 2006. Т.8. №2 С. 22–26. [Nikulin MP, Ljubchenko LN, Sel'chuk VJu, Stilidi IS. Nasledstvennyj rak zheludka: molekuljarno-geneticheskie i klinicheskie aspekty // Sovremennaja onkologija. 2006;8(2):22–26. (In Russ).]
- Wang CS, Hsueh S, Chao TC, et al. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer. *J Amer Coll Surg.* 1997;185:476–480. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.024.
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. Hum Genet. 2009;126:615–628. Doi: 10.1007/ s00439-009-0722-x.
- 7. Lu J, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX. Gastric carcinoma in a 12-year-old girl: a case report and literature review. Zhonghua Weichang

- Waike Zazhi. 2012;15:967-970 Doi: 10.3748/wjg. v21.i11.3409.
- Aydogan A, Corapcioglu F, Elemen EL, Tugay M, Gürbüz Y, Oncel S. A case report: gastric adenocarcinoma in childhood. *Turk J Pediatr*. 2009;51:489–492. Doi: 10.3748/ wjg.v21.i11.3409.
- Michalek J, Kopecna L, Tuma J, et al. Gastric carcinoma in a 9-year-old boy. Pediatr Hematol Oncol. 2000;17:511–515.
- 10. Давыдов М.И. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Текст / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов // Современная онкология. 2000. Т.2. №1 С. 4–10. [Davydov MI. Sovremennaja strategija hirurgicheskogo lechenija raka zheludka. Tekst / MI. Davydov, MD. Ter-Ovanesov // Sovremennaja onkologija. 2000;2(1):4–10. (In Russ).]
- 11. Harting MT, Blakely ML, Herzog CE, et al. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma. *J Pediatr Surg.* 2004;39:e8–e10.
- 12. Kaemmer DA, Otto J, Lassay L, et al. The Gist of literature on pediatric GIST: Review of clinical presentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:108–112. Doi: 10,1097/MPH.0b013e3181923cd8.
- 13. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). J Clin Oncol (Meeting Abstr). 2010;28:LBA4007.
- 14. Sasaki H, Sasano H, Ohi R, et al. Adenocarcinoma at the esophageal gastric junction arising in an 11-year-old girl. *Pathol Int.* 1999;49:1109–1113.
- 15. Subbiah V, Varadhachary G, Herzog CE, et al. Gastric adenocarcinoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:524–7. Doi: 10.1002/pbc.23051.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыбакова Диана Вячеславовна, врач детский хирург хирургического отделения № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: kalibridiana@mail.ru, SPIN-код: 5363-8600,

ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0634-8166

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением хирургическим торакальным отделением торакоабдоминального отдела ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **SPIN-код**: 555607, **ORCID**: http://orcid.org/0000-0001-8642-4098

Казанцев Анатолий Петрович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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

ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7309-1650

Керимов Полад Акшинович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: polad73@mail.ru, SPIN-код: 1985-1699,

ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3225-1109

Матинян Ноне Вануновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: n9031990633@yandex.ru, SPIN-код: 9829-6657,

ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7805-5616

Иван Александрович Турабов

31 мая 2017 г. исполнилось 55 лет нашему коллеге, доктору медицинских наук, профессору Ивану Александровичу Турабову!



После окончания педиатрического факультета Архангельского государственного медицинского института (1985), Иван Александрович избрал в качестве специализации детскую онкологию. Он обучался в клинической ординатуре (1985—1987 гг.) и аспирантуре (1989—1991 гг.) при НИИ детской онкологии Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР (ныне НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Успешно защитил кандидатскую (1992), а затем докторскую (2000) диссертацию: обе работы были выполнены под руководством директора НИИ детской онкологии академика РАМН Л.А. Дурнова.

После окончания аспирантуры Иван Александрович продолжил работу в Архангельске — в Северном государственном медицинском университете Минздрава России (СГМУ). В настоящее время является главным внештатным детским специалистом онкологом Министерства здравоохранения Архангельской области (с 1995 г.). В 2001 г. Иван Александрович создал и возглавил онкологическое отделение химиотерапии в Архангельской

областной детской клинической больнице им. П.Г. Выжлецова, которым руководил до 2006 г. В 2007 г. за вклад в развитие детской онкологии в Архангельской области ему было присвоено звание «Заслуженный врач РФ».

В настоящее время Иван Александрович заведует кафедрой детской хирургии (с 2005 г.), курирует детское онкологическое отделение, оперирует больных с онкологическими заболеваниями и является деканом педиатрического факультета СГМУ (с 2012 г.). Кроме того, Иван Александрович — член редакционной коллегии журнала «Онкопедиатрия», соавтор более 100 научных работ — статей, методических и учебных пособий, монографий по детской онкологии и хирургии.

Иван Александрович — одаренный врач и педагог, талантливый ученый, усилиями которого медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Архангельской области получила значительное развитие и продолжает совершенствоваться, и при этом отзывчивый и чрезвычайно скромный человек.

Не сомневаемся, что энтузиазм и профессионализм Ивана Александровича, его высокие нравственные качества и в дальнейшем будут служить на благо Российской Федерации, поскольку спасение жизней пациентов и подготовка квалифицированных кадров — сложные задачи, требующие полной самоотдачи и творческого подхода.

Редакция журнала «Онкопедиатрия», коллеги, друзья и ученики поздравляют Ивана Александровича с юбилеем, желают счастья, здоровья, успехов в научной и лечебной деятельности!



Растворы TauroLock™ для закрытия катетера доступны в различных формах выпуска:

Препарат	TauroLock*	Tauro Lock HEP (EKNIOHABI TO ED/MI TEREPINA)	Tauro Lock #500 (ekonovaer 500 Eg/m/ reraphila)	TauroLock 25000 (exponence)
А мпула (10 x 3 мл)		•		
А мпула (10 x 5 мл)	•		•	
Флакон (5 х 5 мл)				•

Производитель:



TauroPharm GmbH Jägerstrasse 5a D-97297 Waldbüttelbrunn Tel.: +49 0 931 46 58 35 94 Дистрибьютор:



ООО «ФармЛайн» тел/факс: +7 495 2340704 e-mail: office@pharmline.ru www.pharmline.ru

