



ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

 **AURORA**

РУКОВОДСТВО

<http://www.speclit.spb.ru>

СПЕЦЛИТ

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией *М. Б. Белогуровой*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2002

УДК 616
Д38

Авторы:

*Б. В. Афанасьев, И. А. Балдуева, М. Б. Белогурова, Т. Д. Викторович,
Г. Н. Горошко, Л. С. Зубаровская, Е. Б. Имянитов,
М. М. Киригенко, Н. И. Клубовская, Е. Е. Леенман, А. А. Лыцев,
О. В. Маринец, К. М. Пожарисский, В. М. Пономаренко,
Г. Г. Радулеску, Л. М. Фрегатова, Э. Д. Чавпецова,
С. И. Чикризов, И. К. Шац*

Детская онкология: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит,
Д38 2002. — 351 с.: ил.

ISBN 5-299-00211-4

Данное руководство отличается тем, что в него включены разделы, ранее рассматривавшиеся как исключительная прерогатива детских гематологов — различные виды злокачественных поражений крови у детей, хотя подход к диагностике и лечению этой патологии характерен именно для онкологических отделений.

В руководстве обобщены современные зарубежные данные и богатый практический опыт персонала Санкт-Петербургского Центра передовых медицинских технологий (Городская больница №31) и Центра гематологии СПб ГМУ. Приведены основные принципы диагностики, лечения, даны дозы лучевой нагрузки и принципы химиотерапии.

Руководство предназначено для детских онкологов, врачей других специальностей.

УДК 616

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	7
Список условных сокращений	9

Часть I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Глава 1. Эпидемиология и этиология злокачественных опухолей у детей (М. Б. Белогурова)	12
Эпидемиология	12
Этиологические факторы	15
Факторы окружающей среды	15
Вирусы	16
Медикаменты	17
Генетические факторы	18
Этиология лейкозиев в детском возрасте	19
Глава 2. Диагностика в детской онкологии	22
Методы исследования в детской онкологии (М. Б. Белогурова) 23	
Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства	23
Визуализирующие методы исследования	24
Радиоизотопные исследования	25
Верификация злокачественных процессов	26
Светоптическая микроскопия (К. М. Пожарисский)	26
Электронная микроскопия (В. М. Пономаренко)	27
Иммунофлуоресцентный и иммуноцитохимический анализ (И. А. Балдуева)	28
Иммуногистохимия (Е. Е. Леенман)	33
Цитогенетика (О. В. Маринец)	40
Молекулярная биология (А. А. Ляцев, Е. Б. Имянитов)	47
Информация о диагнозе для больных детей и их родителей (М. Б. Белогурова)	54
Список литературы	56
Глава 3. Лечение злокачественных опухолей у детей	59
Методы лечения в онкологии	59
Химиотерапия (М. Б. Белогурова)	60
Лугевая терапия (С. И. Чикризоев)	72
Хирургическое лечение (Г. Г. Радулеску)	83
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская)	90
Гемоконпонентная терапия (Л. М. Фрегатова)	108
Сопроводительная терапия (М. М. Киригенко)	118
Список литературы	133
Глава 4. Осложнения противоопухолевой терапии и вторичные опухоли	136
Непосредственные осложнения (М. Б. Белогурова)	136
Отсроченные и поздние осложнения (М. Б. Белогурова)	140

Вторичные опухоли (М. Б. Белогурова)	144
Лучевые реакции и осложнения (С. И. Чикризов)	146
Особенности течения инфекционных процессов у детей с онкологической патологией (М. М. Киригенко, М. Б. Белогурова, Н. И. Клубовская)	149
Колонизация и внутрибольничные инфекции	152
Лихорадка неясного генеза и эмпирическая антибактери- альная терапия	154
Инфекции, требующие модификации антибактериальной терапии у больных с нейтропенией	158
Наиболее часто встречающиеся инфекционные осложнения у детей с нейтропенией	159
Мукозиты	163
Пневмонии	164
Мозговые инфекции	165
Микозы	165
Профилактика инфекции	168
Гепатиты у детей с онкологическими заболеваниями	171
Список литературы	173
Глава 5. Психологические и психиатрические аспекты детской онкологии (И. К. Шац)	176
Ребенок и болезнь	176
Семья и больной ребенок	180
Психические расстройства у детей с онкологическими заболеваниями	184
Этиология и патогенез	184
Клиническая картина	185
Психотические состояния с помрачением сознания	190
Лечение и профилактика	191
Список литературы	194
Часть II	
ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ	
Глава 6. Лейкемии (Н. И. Клубовская, И. А. Балдуева)	195
Острые лейкемии	195
Этиология	197
Классификация острых лейкемий у детей	198
Цитохимическая характеристика бластных клеток при острых лейкемиях	202
Острая лимфобластная лейкемия	204
Рецидивы острой лимфобластной лейкемии	211
Острая нелимфобластная лейкемия	214
Хроническая миелоидная лейкемия	217
Список литературы	220
Глава 7. Опухоли центральной нервной системы (М. Б. Белогурова)	222
Опухоли головного мозга	222
Классификация опухолей головного мозга у детей	222

Клиническая картина	224
Диагностика	225
Лечение	226
Клинические варианты опухолей головного мозга	227
Опухоли спинного мозга	236
Список литературы	237
Глава 8. Злокачественные лимфомы	238
Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) (М. Б. Белогурова)	238
Клиническая картина	238
Стадирование	240
Лечение	243
Рецидивы	244
Неходжкинские лимфомы (Г. Г. Радулеску)	245
Морфологические типы и иммунофенотип	246
Клиническая картина	248
Диагностика	251
Оценка степени распространения опухолевого процесса	253
Лечение	253
Список литературы	256
Глава 9. Нейробластома (М. Б. Белогурова)	258
Биологические свойства	260
Клиническая картина	261
Диагностика	264
Стадирование	268
Лечение и прогноз	269
4S стадия нейробластомы	270
Список литературы	271
Глава 10. Опухоль Вилмса (Г. Г. Радулеску)	272
Молекулярно-биологические и генетические изменения	272
Морфология опухоли	273
Клиническая картина	274
Диагностика	275
Стадирование	277
Лечение и прогноз	278
Список литературы	282
Глава 11. Остеогенная саркома (Т. Д. Викторович)	283
Этиология	283
Варианты остеогенной саркомы	284
Стадирование	286
Клиническая картина	286
Диагностика	287
Лечение и прогноз	290
Список литературы	293
Глава 12. Саркома Юинга (Т. Д. Викторович)	294
Клиническая картина	295
Диагностика	296

Лечение	298
Список литературы	299
Глава 13. Герминогенные опухоли (Г. Г. Радулеску)	300
Гистогенез	301
Клиническая картина	303
Диагностика	305
Опухолевые маркеры	306
Стадирование	306
Лечение	307
Список литературы	309
Глава 14. Саркомы мягких тканей (Г. Н. Горошко, Э. Д. Чавпецова)	310
Генетические нарушения	311
Клиническая картина	312
Диагностика	313
Стадирование	314
Лечение	316
Рабдомиосаркома	316
Список литературы	319
Глава 15. Опухоли печени (Т. Д. Викторова)	320
Гепатобластома	321
Гепатоцеллюлярная карцинома	322
Диагностика	322
Стадирование	324
Лечение	325
Список литературы	326
Глава 16. Ретинобластома (Г. Г. Радулеску)	327
Клиническая генетика	327
Гистологическая картина	328
Клиническая картина	328
Диагностика	330
Дифференциальный диагноз	331
Стадирование	331
Лечение	333
Список литературы	336
Глава 17. Гистиоцитарные расстройства (М. Б. Белозурова) ...	337
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	337
Злокачественный гистиоцитоз	340
Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром	340
Список литературы	341
ПРИЛОЖЕНИЕ	
Особенности лучевой терапии при отдельных нозологических формах (С. И. Чикризов)	342

ПРЕДИСЛОВИЕ

Выпускаемое руководство по детской онкологии предназначено для студентов и молодых врачей, впервые сталкивающихся с проблемой детского рака.

При составлении издания мы учитывали свой опыт преподавания детской онкологии студентам Санкт-Петербургской Педиатрической Медицинской Академии, а также учли просьбы и пожелания коллег из других регионов нашей страны, которые приезжали к нам на наши научно-практические семинары.

Данное издание представляет собой краткое изложение современного состояния детской онкологии в России и в ряде зарубежных стран, с клиниками которых в последние годы сложились партнерские отношения у детских онкологов России.

Руководство разделено на две части: в первой освещаются общие вопросы детской онкологии — диагностические подходы и методы, обсуждаются вопросы этиологии и эпидемиологии детского рака, дается общий обзор применяемых специальных методов лечения. Вторая часть руководства посвящена частным вопросам детской онкологии, т. е. дается краткое описание нозологических форм, необходимых диагностических подходов в конкретной клинической ситуации. Издание иллюстрировано рентгенограммами, схемами и рисунками. При этом следует подчеркнуть, что настоящее издание не «руководство к действию», а своего рода учебное пособие для медицинской молодежи, желающей познакомиться с детской онкологией и проблемами, связанными с ней.

Мы сознательно не включали в текст настоящие программы лечения с точным изложением схем химиотерапии, доз и т. п. Во-первых, детали лечебных программ и протоколов очень часто меняются по мере появления новых знаний по фармакодинамике и фармакокинетике лекарств, а во-вторых, главной целью настоящего руководства, предназначенного не для детских онкологов, является освещение современных основных диагностических и лечебных подходов к ребенку, у которого выявлен злокачественный процесс. Детальные вопросы лечения требуют отдельного издания, адресованного непосредственно детским онкологам, и гораздо большего объема, чем предлагаемое небольшое руководство.

К сожалению, в рамках учебной программы медицинских вузов, даже педиатрических факультетов, вопросам детской онкологии уделяется очень мало времени, за которое студенты могут успеть освоить лишь азы этой части педиатрии. Мы надеемся, что данное издание сможет восполнить пробел медицинского образования у молодых врачей различных специальностей.

Очень долгое время в нашей стране не существовало ни одного учебного пособия на русском языке, адресованного студентам и молодым врачам.

В 1998 году в Москве вышло руководство «Детская онкология» под редакцией профессора Л. А. Дурнова, которое в очень большой степени помогло медицинской молодежи ориентироваться в вопросах детских злокачественных заболеваний. Наше издание будет вторым изданием такого рода.

Одна из задач, которую призвано решить данное руководство, — это изменение подхода к детскому раку как к абсолютно фатальной ситуации. Прогресс, случившийся в детской онкологии за последние 15–20 лет, коренным образом изменил взгляд на детский рак. В настоящее время это не приговор, а лишь серьезный диагноз.

К счастью, злокачественные опухоли у детей встречаются значительно реже, чем другие заболевания детского возраста. Но, учитывая серьезность и опасность этих заболеваний, лучше их распознавать как можно раньше. Детский врач в своей повседневной работе, имея практические навыки объективного обследования ребенка, должен уметь улавливать даже незначительные отклонения от нормы, отмечаемые в начальных фазах заболеваний, и тем самым выявлять возникшее смертельно опасное заболевание в его дебюте. Ранняя диагностика — залог успешного лечения, это аксиома.

Мы не сомневаемся, что при чтении этого руководства у ряда читателей могут возникнуть некоторые замечания. Мы будем искренне признательны за все указания и предложения, которые будут высказаны ими в письменной или устной форме.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AA	—	апластическая анемия
АКЛ, КАЛ	—	крупноклеточные анапластические лимфомы
АТГ	—	антилимфоцитарный глобулин
АТФ	—	аденозинтрифосфат
АФП	—	альфа-фетопроtein
АЩФ	—	антитела к щелочной фосфатазе
БВ	—	безрецидивная выживаемость
Бк	—	беккерель
БХ	—	болезнь Ходжкина
ВМК	—	ванилинминдальная кислота
ВЧД	—	внутричерепное давление
ГВК	—	гомованилиновая кислота
Г-КСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Гр-Грэй	—	единица поглощенной дозы излучения
ГСК	—	гемопозитические стволовые клетки
ГЭБ	—	гематозцефалический барьер
ДА	—	дофамин
синдром ДВС	—	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДМСО	—	диметилсульфоксид
Дэ	—	экспозиционная доза излучения
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗЧЯ	—	задне-черепная ямка
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИГХ	—	иммуногистохимия
ИИ	—	ионизирующее излучение
ИФлА	—	иммунофлуоресцентный анализ
ИЦХА	—	иммуноцитохимический анализ
клетки Б—Ш	—	клетки Березовского—Штернберга
клетки Х	—	клетки Ходжкина
КТ	—	компьютерная томография
КЩС	—	кислотно-щелочное состояние
ЛАК	—	лимфокин-активированные клетки
ЛБ	—	лимфома Беркитта
ЛГР	—	лимфогрануломатоз
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛКГ	—	гистиоцитоз из клеток Лангерганса
ЛЛ	—	лимфобластная лимфома
ЛНГ	—	лихорадка неясного генеза
ЛТ	—	лучевая терапия
ЛУЭ	—	линейный ускоритель электронов
МДС	—	миелодиспластический синдром
МКАТ	—	моноклональные антитела
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МТХ	—	метотрексат
НХЛ	—	неходжкинская лимфома
ОДН	—	острая дыхательная недостаточность
ОЛ	—	острый лейкоз
ОнелЛ	—	острый нелимфобластный лейкоз
ОПН	—	острая почечная недостаточность

ОСГ	—	остеосцинтиграфия
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПКГР	—	полная клинико-гематологическая ремиссия
ПНЕТ	—	опухоль из примитивной нейроэктодермы
ПП	—	патологические потери
ППП	—	полное парентеральное питание
ПСКК	—	периферические стволовые клетки крови
ПХ	—	пероксидаза хрена
ПХТ	—	полихимиотерапия
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РИО	—	расстояние источник – опухоль
РИП	—	расстояние источник – поверхность
РМЖ	—	рак молочной железы
РМС	—	рабдомиосаркома
РТПХ	—	реакция трансплантат против хозяина
СЗП	—	свежезамороженная плазма
СМТ	—	саркома мягких тканей
СОД	—	суммарная очаговая доза
СОЛО	—	синдром острого лизиса опухоли
СРБ	—	С-реактивный белок
СВВП	—	синдром сдавления верхней полой вены
ССС	—	сердечно-сосудистая система
ТГСК	—	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТК	—	тромбоконцентрат
ТКМ	—	трансплантация костного мозга
ТРИТЦ	—	флуоресценция изотиоцианат тетраметилпродамина
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФАБ	—	франко-американо-британская классификация
ФИТЦ	—	флуоресценция изотиоцианат флуоресцина
ФНО	—	фактор некроза опухоли
ФП	—	физиологическая потребность
ФЭ	—	фикоэритрин
ХГТ	—	хорионический гонадотропин
ХМЛ	—	хронический миелолейкоз
ХТ	—	химиотерапия
ЦВД	—	центральное венозное давление
ЦМВ	—	цитомегаловирус
ЦЖ	—	цитовидная железа
ЩФ	—	щелочная фосфатаза
эВ	—	электронвольт
ЭМ	—	эритромаassa
ЭМОЛТ	—	эритромаassa, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами
ЭХО-Эг	—	эхозцефалография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
5FdUMP	—	5-флуородеокси-уридилат
5FU	—	5-фторурацил
6-МР	—	6-меркаптопурин
6-TG	—	6-тиогуанин
Ara-C	—	цитозин-арабинозид
Ara-CMP	—	диоксицитозинмонофосфат
Ara-CDP	—	диоксицитозиндифосфат
Ara-CTP	—	диоксицитозинтрифосфат
АТРА	—	трансретиноевая кислота
AV-блок	—	атрио-вентрикулярный блок

BFM	— группа детских онкологов Берлин–Франкфурт–Мюнстер
CCNU и BCNU	— препараты нитрозомочевины
CCSG	— группа по изучению детского рака США
CD	— кластеры дифференцировки
CMV	— цитомегаловирус
Co60	— источник излучения, кобальт
D-рецепторы	— дофаминовые рецепторы
del	— делеция
DEMRI	— динамический захват контрастного вещества при МРТ
DMS	— двойные микросегменты хромосом
DNFR	— дегидрофолатредуктаза
dTTP	— диокситимидин трифосфат
EBV	— вирус Эпштейна–Барра
EMA	— антиген эпителиальных мембран
FUTR	— флуороуридин трифосфат
G-CSF	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
G0	— фаза отдыха клетки (неактивная) в клеточном цикле
G1	— постмитотический период в клеточном цикле
G2	— премитотический период в клеточном цикле
GM-CSF	— макрофагально-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GSH	— глутатион
GVL	— «трансплантат против лейкемии»
HB	— гепатобластома
HBsAg	— австралийский антиген
HCC	— гепатоцеллюлярная карцинома
HLA	— система гистосовместимости
HTLV	— Т-лимфотропный вирус человека
IL	— интерлейкин
Inv	— инверсия
IRS	— международная группа по изучению рабдомиосаркомы
LCA	— общелейкоцитарный антиген
M-	— фаза митоза в клеточном цикле
mAMSA	— амсакрин
MDR	— ген множественной лекарственной устойчивости
MHC	— большой комплекс гистосовместимости
MJBG	— метайодбензилгуанидин
MLC	— смешанная культура лимфоцитов
N-myc	— онкоген
NSE	— нейрон-специфичная энолаза
NWTS	— национальная группа по изучению опухоли Вилмса (США)
PAS	— шифф-реакция
POG	— детская онкологическая группа (США)
Pgp	— Р-гликопротеины
Ph	— филадельфийская хромосома
PIXY 321	— рекомбинантный цитотоксин
RB1	— ген ретинобластомы
S	— фаза синтеза
SIOP	— международное общество детских онкологов
t	— транслокация
TNF	— фактор некроза опухоли
TPMT	— тиопуринометилтрансфераза
TS	— тимидилат-синтетаза
VM-26	— тенипозид
VP-16	— этопозид

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость злокачественными опухолями в детском возрасте сравнительно невелика, она составляет в среднем 10–15 случаев на 100 000 детского населения, однако среди причин смертности в экономически развитых странах злокачественные опухоли занимают первое место у детей старше 5 лет.

Структура злокачественных опухолей у детей резко отличается от таковой у взрослых. Если для взрослых наиболее характерны раки различных органов, т. е. опухоли эпителиальной природы, то у детей рак — это казуистика и опухоли детского возраста в подавляющем большинстве имеют незпителиальную природу. Опухоли детского возраста можно разделить на три большие группы:

1. *Эмбриональные опухоли.* Возникают в результате ошибочного развития эмбриональных клеток, ведущего к персистенции и пролиферации клеток, схожих с тканями плода.

2. *Ювенильные опухоли.* Эти опухоли возникают преимущественно в юношеском возрасте из-за злокачественной трансформации в клетках зрелых тканей.

3. *Опухоли взрослого типа.* Эти опухоли редко встречаются у детей, и их гистологическая структура идентична таковой у взрослых.

Классификация опухолей по группам и структура злокачественных опухолей у детей представлены ниже.

Сравнительные данные по частоте злокачественных опухолей у детей в различных странах и среди различных расовых групп трудно интерпретировать, поскольку уровень развития раковых регистров в разных странах различен. До последнего времени считалось, что частота опухоли Вилмса у детей приблизительно одинакова во всех странах и показатель заболеваемости этой опухолью являлся маркером качества

Классификация опухолей по группам

Эмбриональные опухоли	Герминогенные опухоли Нефробластома (опухоль Вилмса) Нейробластома Медуллобластома Рабдомиосаркома Гепатобластома Ретинобластома ПНЕТ (опухоли из примитивной нейроэктодермы)
Ювенильные опухоли	Астроцитомы и эпендимомы головного мозга Саркома Юинга Остеогенная саркома Неходжкинские лимфомы Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)
Опухоли взрослого типа	Гепатоцеллюлярная карцинома Светлоклеточный рак почки Синовиальноклеточная карцинома Шваннома Назофарингеальная карцинома Раки других локализаций

Нозологическая структура злокачественных опухолей у детей

Лейкемии	Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) Острая миелоидная (нелимфобластная) лейкемия (ОМЛ или ОнеЛЛ) Хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ)
Опухоли центральной нервной системы	Эпендимомы Астроцитомы Медуллобластома
Лимфомы	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) Неходжкинские лимфомы
Нейробластома	
Опухоли почек	Опухоль Вилмса (нефробластома) Светлоклеточная карцинома
Саркомы мягких тканей	Рабдомиосаркома Фибросаркома
Опухоли костей	Остеосаркома Саркома Юинга
Герминогенные опухоли	
Ретинобластома	
Редкие опухоли	Опухоли печени, меланомы, раки и пр.

регистрации опухолей в этой стране. Однако недавно выяснилось, что в Японии заболеваемость опухолью Вилмса достоверно ниже, чем в других странах.

Существуют значительные различия в частоте той или иной опухоли у детей разных расовых и этнических групп, чаще всего эти различия пока необъяснимы. Так, например, по данным из США, первый пик заболеваемости ОЛЛ в 2–3 года регистрируется у маленьких американцев кавказского происхождения и не регистрируется у детей афро-карибского происхождения. У детей азиатского происхождения болезнь Ходжкина чаще регистрируется в младшем возрасте с преобладанием смешанно-клеточного варианта поражения. Среди старших детей восточно-индийской популяции опухоль Вилмса регистрируется намного чаще, чем во всех остальных странах, тогда как у азиатских детей эта опухоль встречается относительно редко. Саркома Юинга — очень редкое заболевание у чернокожих американцев.

В связи с редкостью злокачественных опухолей у детей трудно выявить влияние факторов окружающей среды на возникновение различных неоплазий. Первое место по частоте во всем мире занимают лейкемии, с частотой 4–4,5 на 100 000 детей, составляя приблизительно одну треть всех злокачественных опухолей у детей. ОЛЛ встречается в 5–6 раз чаще, чем ОМЛ. Мальчики и девочки заболевают практически одинаково, часто с небольшим преобладанием мальчиков, однако, по данным американских исследователей, риск заболеть Т-клеточной лейкемией у мальчиков в 4 раза выше, чем у девочек, тогда как на первом году жизни лейкемия чаще диагностируется у девочек (1,5 : 1). Практически во всех странах отмечается пик заболеваемости ОЛЛ между 2 и 5 годами жизни, тогда как для ОМЛ характерен пик на первом году жизни с постепенным снижением частоты заболеваемости к 4 годам, после чего уровень заболеваемости остается стабильным на протяжении всего детского возраста.

Лейкемия, как самая частая злокачественная опухоль у детей, привлекает внимание исследователей для попытки выявления специфических факторов окружающей среды, влияющих на возникновение опухоли. Между тем групповые заболевания лейкемией могут случайно возникать в областях, где отсутствуют все отрицательные гипотетические факторы.

Географические особенности частоты лейкозов иллюстрируют примеры: согласно существующим регистрам заболеваемость ОЛЛ колеблется от 45 на 1 миллион в Коста-Рике до 7 и 12 на 1 миллион в Индии и Кувейте соответственно. Для ОМЛ: заболеваемость от 1 на миллион в Кувейте до 12 на миллион в Шанхае. За последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости ОЛЛ, особенно в возрастной группе от 0 до 4 лет.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Детским онкологам известно, что в возникновении рака у детей неблагоприятные факторы окружающей среды играют очень незначительную роль. Между тем известно более 30 агентов, способствующих возникновению злокачественных опухолей. Некоторые из них, с коротким латентным периодом, могут стать причиной опухоли в детском возрасте. Другие редкие опухоли, возникающие у взрослых, могут быть результатом длительной экспозиции, начиная с детского возраста.

Солнечная радиация. Известно, что возникновение рака кожи в большой степени индуцируется воздействием ультрафиолетовых лучей. Поскольку для возникновения этого рака необходим длительный латентный период, у детей рак кожи — чрезвычайно редкое событие. Исключение составляет рак кожи, возникающий на фоне пигментной ксеродермы, генетически обусловленного состояния. У детей, страдающих пигментной ксеродермой, даже очень умеренная инсоляция вызывает малигнизацию.

Имеются четкие данные, что в районах с повышенной инсоляцией смертность от меланомы значительно выше, чем в северных районах.

Ионизирующее излучение (ИИ). Атомная бомбардировка в Японии вызвала значительный рост заболеваемости детей ОЛЛ и ХМЛ. Пик заболеваемости был отмечен спустя 5 лет после экспозиции. Дети более чувствительны, чем взрослые, к радиации, вызывающей лейкемии. Там же было замечено, что малые дозы радиации, полученные детьми внутриутробно, не повышали частоту развития у них лейкемий. Вместе с тем имеются работы, свидетельствующие о повышенном риске развития лейкемии у детей, родившихся у родителей, которые были облучены перед зачатием ребенка.

Облучение зоны щитовидной железы может вызвать развитие в ней злокачественной опухоли, особенно у девочек. Вероятность развития злокачественной опухоли прямо пропорциональна дозе облучения, время ее возникновения, по литературным данным, колеблется от 6 до 35 лет с момента экспозиции. Резкое увеличение частоты (более чем в 30 раз) рака щитовидной железы у детей (опухоли, крайне редко встречающейся в нормальной детской популяции) в районах, зараженных радионуклидами после Чернобыльской катастрофы, строго свидетельствует о несомненном влиянии ионизирующего облучения на развитие рака щитовидной железы у детей.

У девочек, попавших в зону облучения при атомной бомбардировке, в возрасте 30–35 лет (т. е. через 20–25 лет) отмечен высокий риск развития рака молочной железы (РМЖ). Об этом же свидетельствуют наблюдения немецких онкопедиатров. У некоторых девочек

подростков, леченных от болезни Ходжкина с использованием лучевой терапии на средостение (когда в зону облучения попадала грудная железа), в последующем, уже в возрасте 25–35 лет, развивался РМЖ.

Аналогичное влияние ИИ отмечено и в отношении слюнных желез.

Развитие вторичных опухолей после лучевой терапии является одним из наиболее серьезных осложнений этого вида лечения.

При некоторых генетически обусловленных синдромах, таких как семейная ретинобластома, существует повышенная чувствительность к облучению как к онкогенному фактору.

Курение — известный канцерогенный фактор для развития рака легкого. Относительно детей необходимо помнить, что «пассивные» курильщики (например, дети, находящиеся в комнате, где курят взрослые) получают 70% всех вредных веществ, содержащихся в табачном дыме, и это может стать причиной возникновения у них рака легкого во взрослом возрасте. Однако известно, что наличие у курильщика гена GSTm вдвое снижает риск развития рака.

Химические агенты. Нитраты, содержащиеся в пище, могут преобразовываться в организме человека в мутагенные (онкогенные) N-нитрозо-вещества.

Длительный контакт с асбестом вызывает мезотелиому плевры у взрослых, работающих с этим материалом. Сочетание асбестовой экспозиции с табакокурением увеличивает риск развития рака легкого в десятки раз. Мезотелиома, возникающая у детей, отличается по гистологическим характеристикам от «взрослой» мезотелиомы, и в патогенезе ее возникновения асбест вряд ли играет роль.

Диета. Ряд продуктов в процессе приготовления пищи могут выделять протеинпирилизаты, являющиеся канцерогенами. Некоторые продукты являются антагонистами развития рака: каротиноиды и растительная клетчатка.

ВИРУСЫ

Роль вирусов в этиологии рака обсуждается с начала 1960-х годов, когда появились лабораторные данные об индуцировании лейкозов у мышей, лимфом у кошек. Доказательства вирусной природы одного из видов Т-клеточных лейкозов у взрослых были получены при анализе вспышек заболеваемости в Японии и на островах Карибского моря. Этот вид лейкоза вызывался лейковиром HTLV-I. Известно также, что частота возникновения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (например, саркома Капоши) у мужчин-гомосексуалистов, носителей ВИЧ-инфекции, связана с воздействием другого вируса — HTLV-III.

В настоящее время хорошо известно, что заражение женщины вирусом герпеса HPV повышает риск развития у нее рака шейки матки в десятки раз.

Роль, которую играет вирус Эпштейна—Барра (EBV) в эволюции некоторых опухолей, интенсивно изучается. Наиболее известные примеры этого влияния — назофарингеальный рак и лимфома Беркита. Считается, что EBV может индуцировать процесс «бессмертия» (т. е. индуцировать способность клеток к саморепродукции) в клетках, подвергшихся спонтанным цитогенетическим мутациям. Этот процесс и лежит в основе дисрегуляции роста.

Хотя большинство детей с гепатоцеллюлярной карциномой и не имеют в анамнезе вирусный гепатит В, связь этих двух событий признается очень тесной.

В очень многих работах обсуждается роль инфекции в патогенезе лимфогранулематоза. С этой точки зрения интересен тот факт, что в развивающихся странах, где высок уровень инфекционной заболеваемости среди маленьких детей, регистрируется более раннее начало болезни Ходжкина, чем в развитых странах. Предполагают, что заболевание лимфогранулематозом в более старшем возрасте в развитых странах связано с отсутствием раннего контакта с патогеном.

МЕДИКАМЕНТЫ

В настоящее время известно только два лекарства, достоверно и значительно повышающих риск возникновения злокачественных опухолей у детей. Это диэтилstilбозрол, вызывающий карциному влагалища, и нитрозоамины, которые увеличивают риск заболевания опухолями головного мозга. Есть ряд работ (правда, на небольшом по численности материале), которые указывают на связь опухолей и некоторых медикаментов: фенитоин, барбитураты, диуретики. Хлорамфеникол, ныне редко применяемый у детей, может повысить риск заболеваемости ОЛ. Длительное лечение андрогенами, принятое раньше при анемии Фанкони, связано с высоким риском развития гепатобластомы. Сами цитостатики, используемые для лечения опухолей, могут стать причиной развития вторичной опухоли: алкилирующие агенты и эпиподофиллотоксины ответственны за возникновение вторичных лейкозий (главным образом миелоидных).

Иммунодепрессанты. Больные, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов (почек, костного мозга), имеют большой риск развития злокачественных опухолей, таких как лимфомы и опухоли печени. Известно, что риск развития опухолей у детей выше, чем у пациентов старше 20 лет. Латентный период развития опухолей может быть очень коротким (до 2 недель).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Структурные хромосомные аномалии часто находят в опухолевых клетках, и это может отражать нестабильность в процессе быстрого роста и деления опухолевой популяции, а не первичный дефект, вовлеченный в патогенез (см. *Цитогенетический метод*). Существует ряд наследственных заболеваний, при которых имеется высокий риск возникновения злокачественных опухолей (табл. 1.1). Для большинства этих заболеваний механизм этой связи неясен.

Таблица 1.1

Наследственные заболевания с высоким риском озлокачествления

Первичное заболевание	Тип	Предрасположенность к опухоли
Нейрофиброматоз	АД	Саркомы, нейрома, менигиома, глиома, феохромоцитомы, лейкемии
Туберозный склероз	АД	Фиброма, кардиальная РМС
Синдром Von Hippel—Lindau	АД/АР	Ангиомы сетчатки и мозжечка, гипернефрома, феохромоцитомы
Синдром множественных эндокринных неоплазий	АД	Аденомы поджелудочной железы, надпочечника, гипофиза, паразитовидных желез, шваннома, медуллярный рак ЩЖ, феохромоцитомы, нейрофиброма
Синдром базально-клеточного невуса	АД	Базально-клеточный рак, медуллобластома
Семейный полипоз толстой кишки	АД	Рак прямой кишки
Болезнь Peutz—Jegher	АД	Гранулезо-клеточная саркома яичников
Гемохроматоз	АД/АР	Гепатоцеллюлярный рак
Множественный экзостоз	АД	Остеосаркома, хондросаркома
Фиброссальная дисплазия	АД	Остеосаркома, медуллярная фибросаркома
Синдром Kostmann	АР	Моноцитарная лейкемия
Болезнь Bruton, синдром Wiskott—Aldrich	ХР	Лейкемии, лимфомы
Атаксия-телангиэктазия	АР	Лейкемии, лимфомы, глиомы
Синдром Bloom	АР	Лейкемии, опухоли ЖКТ
Болезнь Fanconi	АР	ОнеЛЛ, гепатокарцинома
Врожденный дискератоз	ХР	Сквamousоклеточный рак, рак надпочечника, опухоль Вилмса, гепатома
Синдром Beckwith—Wideman	АР	Опухоль Вилмса
Тирозинемия, галактоземия, синдром Wilson, α_1 -антитрипсин	АР	Гепатома

АД — аутосомно-доминантное наследование; АР — аутосомно-рецессивное наследование; ХР — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой наследование.

Ретинобластома — это, пожалуй, единственная опухоль детского возраста, когда существует реальная наследственная связь, выявляемая примерно в $\frac{1}{3}$ случаев. При опухоли Вилмса менее 1% случаев могут быть наследственными. Есть сообщения о наследовании нейробластомы и гепатобластомы. В отношении других солидных опухолей риск заболеть злокачественной опухолью для сиблинга считается вдвое большим, чем в обычной популяции, но все же этот риск ничтожно мал, чтобы оправдать скрининг сиблингов, хотя этот вопрос часто волнует родителей заболевшего ребенка. Интересен один семейный раковый синдром, синдром Ли—Фраумини (Li—Fraumeni), при котором заболеваемость рабдомиосаркомой у детей коррелирует с заболеваемостью раком молочной железы у матерей. В этих семьях также описана высокая частота сарком мягких тканей, опухолей ЦНС и аденокортикальной карциномы. Риск возникновения остеосаркомы, рака легкого и рака гортани также может быть повышен. Предполагают, что примерно 1% всех детских злокачественных опухолей — это проявление синдрома Ли—Фраумини.

ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКЕМИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Генетические синдромы. Описано несколько генетических синдромов, которые связаны с повышенной заболеваемостью лейкоемиями. По данным разных авторов, риск заболеть ОЛЛ или ОнеЛЛ для детей с синдромом Дауна в 10–20 раз выше, чем в нормальной популяции детей аналогичного возраста. Более того, по данным некоторых авторов, риск заболеть особым подтипом ОнеЛЛ, а именно М7, повышен у таких детей в 600 раз. До сих пор до конца не ясно, почему дети с синдромом Дауна имеют такой высокий риск заболеваемости ОЛ, хотя результаты исследований последних лет показали, что ген (AML-1), связанный с определенными типами ОнеЛЛ, идентифицирован на группе хромосом 21q22, области, как хорошо известно, ответственной за фенотип синдрома Дауна. Другие генетические синдромы, связанные с повышенной заболеваемостью острыми лейкоемиями, включают нейрофиброматоз, синдром Блума, синдром Швахмана, атаксию-телеангиоэктазию и синдром Клайнфельтера. Некоторые синдромы связаны с определенным типом ОЛ, как, например, Лангергансово-клеточный гистиоцитоз — с ОЛЛ, болезнь Костмана (врожденная нейтропения) и анемия Фанкони — с ОнеЛЛ. Более того, существуют семейные формы ОнеЛЛ (семейная моносомия 7), когда дети в одной семье заболевают лейкоемией в возрасте до 20 лет. Однако лейкоемии, развивающиеся в «рамках» синдромов, встречаются гораздо реже, чем спорадические случаи заболевания. Также известно о повышенной семейной заболеваемости лейкоемиями, что может быть

связано как с генетической предрасположенностью, так и с влиянием факторов окружающей среды. Хорошо известны факты о заболеваемости ОЛ близнецов (особенно монозиготных), что в большой степени зависит от возраста и особенно заметно у детей до года. Существуют данные о том, что в этих случаях эта конкордантность связана главным образом не с генетической предрасположенностью, а с плацентарной циркуляцией, т. е., возможно, в этих случаях имеет место внутриутробная экспозиция лейкемогенных факторов.

Масса тела при рождении. По крайней мере, в 9 исследованиях указывается, что дети с высоким весом при рождении имеют в 2 раза больший риск заболеть ОЛЛ и, наоборот, среди заболевших ОЛЛ практически не встречалось маловесных детей. Однако эти исследования касались только развития ОЛЛ у детей до года. Относительно других возрастных групп достоверных данных о повышенном риске заболеваемости детей ОЛЛ, связанном с весом при рождении, нет.

Радиация. Считается, что внутриматочное облучение плода при диагностических рентгенологических исследованиях значительно повышает риск заболевания лейкемией для будущего ребенка. Однако в настоящее время в силу чрезвычайно малого числа женщин, которые подверглись диагностическому исследованию во время беременности, этот фактор как реальная причина заболеваемости может рассматриваться как практически незначимый. Большой интерес представляет влияние предшествующего облучения на риск развития лейкемии у потомства. Существуют прямо противоположные данные о роли предшествующего облучения родителей: одни свидетельствуют о повышенном риске для детей, другие этой связи не показывают. Однако отсутствие повышенного уровня заболеваемости лейкемиями у потомков, выживших после атомных бомбардировок, по-видимому, сводит этот риск к нулю. Постнатальное диагностическое облучение также, по-видимому, не повышает риск заболевания, хотя хорошо известно, что лечебная лучевая терапия (даже по поводу незлокачественных процессов, как, например, гиперплазия тимуса) может стать причиной развития не только лейкемий, но и других злокачественных опухолей (см. *Поздние осложнения легения*). Влияние электромагнитных полей на развитие детских лейкемий в настоящее время интенсивно изучается в ряде стран (США, Германия, Канада и Великобритания).

Патология беременности. Существует, по крайней мере, 4 исследования, в которых демонстрируется связь повышенной заболеваемости ОЛЛ и ОнеЛЛ у детей, матери которых имели в анамнезе выкидыши, что может быть связано с однотипным влиянием факторов окружающей среды или с врожденным генетическим дефектом. Однако исследования такого рода продолжают и окончательные выводы еще предстоит сделать в будущем.

Алкоголь и курение. В настоящее время существуют четкие данные о риске заболевания ОнеЛЛ детей (особенно очень маленьких),

матери которых употребляли алкоголь во время беременности. В частности, исследованиями последних лет установлено, что этот риск особенно велик для некоторых типов ОнеЛЛ (М1 и М2). Более того, указывается также и на умеренный риск заболевания ОЛЛ. Однако ряд исследователей не видит связи между употреблением матерью алкоголя и заболеваемостью ОЛЛ. Относительно влияния курения данные тоже противоречивы: некоторые исследователи обнаружили связь с повышенной заболеваемостью ОЛ, тогда как другие этой связи не находят.

Химические агенты. Известно, что работа родителей с пестицидами (профессионально или при использовании их в домашних условиях) повышает риск заболевания детей как ОЛЛ, так и ОнеЛЛ, причем особенно эта связь отмечена для маленьких детей с ОнеЛЛ-М4/М5 подтипами. Работа родителей с различными растворителями также достоверно связана с повышенным риском заболеваемости ОЛ их детей, хотя в одном исследовании эта связь отвергается. В настоящее время этот вопрос также усиленно изучается в ряде стран.

Другие факторы. Существует ряд менее документированных связей, как, например, с курением матерью марихуаны (риск ОнеЛЛ), возрастом матери, употреблением ребенком хлорамфеникола. Диета (как матери, так и ребенка) как фактор риска развития ОЛ интенсивно не изучалась. Одно недавнее исследование, проведенное в США, выявило повышенный риск для ОЛЛ среди детей, употребляющих большое количество «hot dog» и гамбургеров, хотя, конечно, это могло быть и случайным совпадением. Другое исследование выявило снижение риска заболеваемости лейкемиями при длительном употреблении в пищу масла печени трески. Поскольку этиология детских лейкемий в большей степени неизвестна, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, что и происходит в ряде развитых стран мира.

Глава 2 || ДИАГНОСТИКА В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Успех лечения злокачественной опухоли во многом зависит от точной диагностики, основы которой составляют определение природы злокачественного процесса (выявляемой морфологически, иммунологически и генетически) и установление степени распространенности процесса, т. е. стадии заболевания.

Уже при первом контакте с больным часто удается заподозрить природу патологического процесса и определить алгоритм детального обследования. При сборе анамнеза часто сразу можно выделить главные жалобы и ведущие симптомы, которые могут нацелить на определенное заболевание, а обычные рутинные процедуры могут дать много информации о предполагаемом заболевании. В табл. 2.1 представлены наиболее часто встречающиеся симптомы некоторых опухолей.

Таблица 2.1

Основные жалобы и предполагаемые опухоли

Жалобы	Предполагаемая опухоль
Хронические выделения из уха	Рабдомиосаркома, ЛКГ*
Перебегающая лихорадка с костными болями	Лейкемии, саркома Юинга
Утренние головные боли со рвотой	Опухоли головного мозга
Припухлость («шишка») на шее	Лимфогранулематоз и НХЛ
Белая точка в глазу, светящийся зрачок	Ретинобластома
Отек шеи и лица	НХЛ**, лейкомия
Увеличение живота, наличие опухоли в животе	Опухоль Вилмса, нейробластома, опухоли печени
Бледность, утомляемость	Лейкемии, лимфомы
Хромота	Остеосаркома
Костные боли	Лейкемии, саркома Юинга, нейробластома
Кровотечения из влагаллица	Опухоль желточного мешка, рабдомиосаркома
Потеря массы тела	Лимфогранулематоз

*ЛКГ — Лангергансово-клеточный гистиоцитоз; **НХЛ — неходжкинские лимфомы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Безвредный неинвазивный метод, который может дать достаточно информации об источнике опухоли, вовлечении лимфатических узлов и инвазии крупных сосудов. Появление в клинической практике цветных Doppler ультразвуковых аппаратов сделало этот метод высокоинформативным, особенно при выявлении инвазии сосудов при опухоли Вилмса или гепатобластоме. В табл. 2.2 представлены дифференциальные признаки при абдоминальных находках разной локализации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) грудной клетки иногда необходимо для различения характера новообразования (жидкость или солидное), что не всегда убедительно ясно даже при КТ. УЗИ способно выявить метастазы в печени, поражение печени при грибковой инфекции. УЗИ яичек может подтвердить клиническое предположение о поражении при лимфомах и лейкомиях. Посредством УЗИ можно определить природу некоторых мягкотканых образований, таких как доброкачественные кисты или варикоцеле.

Таблица 2.2

Дифференциальный диагноз абдоминальных опухолевых масс, выявленных при УЗИ

Почки	Надпочечники	Печень	Кишечник	Малый таз
Опухоль Вилмса	Нейробластома	Гепатобластома	Лимфома	Герминогенные
Рак почки	Опухоль Вилмса	Рак печени	Рабдомиосаркома	Рабдомиосаркома матки, влагалища, простаты
Мезобластическая нефрома	Опухоли печени	Рабдомиосаркома	Саркома мягких тканей	Саркома Юинга
Интраренальная нейробластома	Рак надпочечника	Ангиосаркома	Саркома Юинга	Остеосаркома, саркомы мягких тканей
Тератома	Феохромоцитомы	Холангиосаркома	Метастазы в лимфоузлы	Нейробластома
Лимфома/лейкемия	Узловая гиперплазия Киста	Тератома, гемангиома Метастаз	Киста брыжейки	Метастаз
Абсцесс Гранулема		Абсцесс Липома Псевдокиста поджелудочной железы		Гематокольпос Киста яичника Абсцесс

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прямая и боковая рентгенография грудной клетки. В табл. 2.3 представлены новообразования, выявляемые на рентгенограммах грудной клетки.

Таблица 2.3

Новообразования грудной клетки

Новообразования	Переднее средостение	Заднее средостение
Злокачественные	НХЛ Болезнь Ходжкина Герминогенные опухоли Рабдомиосаркома Саркома Юинга Тимома	Нейробластома Саркомы Феохромоцитомы
Доброкачественные	Тератома Кистозная гигрома Гемангиома Киста тимуса	Ганглионейрома Шваннома Нейрофиброма Бронхогенные кисты

Обзорная рентгенография брюшной полости может выявить смещение петель кишечника в сторону, противоположную локализации объемного процесса, может выявить кальцификаты в патологическом образовании, что типично для нейробластомы и может встречаться при герминогенных опухолях. Гораздо реже кальцификация встречается при других абдоминальных опухолях у детей.

Рентгенография костей — высокоинформативный метод дифференциальной диагностики опухолей костей. Должны быть оценены характер деструкции костной ткани, степень распространения внутри кости, реакция надкостницы, выход процесса в мягкие ткани. Признаки, характерные для конкретных нозологических форм, будут рассмотрены в специальной главе.

Внутривенная урография имеет большую ценность при диагностике опухоли Вилмса, ее главная роль — оценить функцию контралатеральной почки.

Компьютерная томография (КТ) — самый информативный метод исследования в онкологии. Ему принадлежит ведущая роль при установлении распространения опухоли и при оценке ответа опухоли на лечение. С помощью КТ можно обследовать любой участок тела. Его разрешающая способность много выше, чем обычной рентгенографии; так, КТ выявляет микрометастазы в легких, невидимые при рентгенографии, поэтому КТ грудной клетки абсолютно обязательна при первичном обследовании больных с остеогенной саркомой, саркомой Юинга, опухолями печени, герминогенными опухолями, опухолью Вилмса. КТ маленьких детей должна проводиться под наркозом.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот высокочувствительный метод несет ту же информацию, что и КТ, однако при ряде заболеваний его использование предпочтительнее. При исследовании задне-черепной ямки или основания черепа с помощью КТ качество изображения обычно страдает из-за костных артефактов, поэтому при локализации опухолей в этих областях рекомендуется МРТ. МРТ успешно заменила инвазивные процедуры обследования при патологии спинного мозга и других интравертебральных процессах. Форма МР-сигнала может характеризовать природу некоторых сарком мягких тканей, определение минимальной остаточной опухоли МРТ регистрирует более точно, чем КТ. МРТ способна демонстративно выявить метастазы солидных опухолей в костный мозг, равно как и вовлечение костного мозга при лимфопролиферативных заболеваниях. МРТ с контрастом используется для более точного установления местного распространения опухоли, что чрезвычайно важно перед оперативным вмешательством.

РАДИОИЗОТОПНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Остеосцинтиграфия с Tc^{99m} — информативный метод при обследовании больных с опухолями, потенциально метастазирующими в кости. Поэтому этот метод исследования обязателен при первичном обследовании больных с нейробластомой, рабдомиосаркомой, саркомой Юинга, остеосаркомой. Поражение скелета может также регистрироваться при лимфомах и лейкомиях. Остеосцинтиграфия — более чувствительный метод, чем рентгенография, она выявляет злокачественное поражение костей на 4–6 мес. раньше, чем рентген. Исключение составляет гистиоцитоз из клеток Лангерганса, при котором изотоп практически не накапливается в очагах и для выявления поражения необходимо проведение рентгенографии характерных участков скелета.

Сцинтиграфия с Ga^{67} проводится у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Изотоп накапливается в пораженных лимфатических узлах. Нужно, однако, помнить, что галлий могут накапливать и воспаленные ткани, и доброкачественная гиперплазия тимуса. Поэтому важно соотносить данные изотопного исследования с данными КТ и МРТ.

Специфическое исследование с мета-йодбензилгуанидином подробно описано в главе, посвященной нейробластоме.

Радиоизотопные методы используются и для проведения некоторых функциональных проб. Ренография позволяет оценить функцию почек перед проведением интенсивной химиотерапии и оценить селективную функцию почек при их поражении.

ВЕРИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Совершенно очевидно, что точно верифицированный диагноз является краеугольным камнем в онкологии вообще и в детской онкологии в частности. Специфическое лечение (химиотерапия, лучевая терапия) может быть начато только после установления диагноза злокачественного процесса. Вид лечения и его интенсивность зависят в первую очередь от биологии злокачественной опухоли. Для выяснения ее природы необходимо достаточное количество биологического материала, получаемого путем пункций и биопсий (см. *Хирургический метод*). И если при лейкомиях основную диагностическую информацию можно получить в течение суток, то при солидных опухолях диагностический процесс требует нескольких дней.

Для верификации диагноза в онкологии используются следующие современные методы:

- 1) светоптическая микроскопия (цитологическое и гистологическое исследования после стандартных окрасок);
- 2) электронная микроскопия;
- 3) иммунологические исследования (иммунофлуоресценция, иммуноцитохимия и иммуногистохимия);
- 4) цитогенетика;
- 5) молекулярная биология.

СВЕТООПТИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ

Значение светоптической микроскопии в детской онкологии имеет большое значение прежде всего в связи с тем, что в результате цитологического или гистологического исследования пунктатов, биопсийного или операционного материала клиницисты получают диагноз, определяющий дальнейшую лечебную тактику. Клеточный или тканевой состав опухоли, степень злокачественности, характер роста, наличие метастазов определяют выбор лечения и прогноз. В свою очередь, для постановки развернутого гистологического диагноза решающее значение имеет качество обработки материала. Кроме того, важно исследовать не только саму опухоль, но и орган, в котором она расположена, для выявления фоновых изменений, что облегчает понимание развития опухолевого процесса. Для приготовления препаратов, пригодных для светоптической микроскопии, биопсийный или операционный материал должен пройти три основных этапа обработки: фиксацию, заливку и окраску.

Фиксация. Первым этапом обработки образцов тканей является фиксация. Для качественной фиксации материала необходимо вырезать кусочки исследуемой ткани толщиной 3–5 мм. Наиболее распро-

страненной и универсальной является фиксация в 10% нейтральном формалине в течение 10–24 часов. При изучении трепанобиопсий подвздошной кости с целью выяснения состояния костного мозга материал в течение 1,5–2 ч фиксируется в жидкости Карнуа:

- спирт абсолютный — 6 частей;
- хлороформ — 3 части;
- уксусная кислота (ледяная) — 1 часть.

Заливка. Фиксированные кусочки исследуемой ткани после дегидратации погружаются в очищенный, гомогенизированный парафин. Использование парафина является достаточным для получения срезов толщиной 5 мкм, необходимых для светооптической микроскопии. В последние годы в гистологической практике нашли применение специальные смолы (метакрилаты). При погружении в них практически отсутствует артефакт сморщивания исследуемой ткани. Кроме того, этот метод позволяет получить полутонкие срезы, а также позволяет изготавливать гистологические препараты костной ткани без предварительной декальцинации. При погружении в парафин материала, полученного при остеогенных опухолях и после трепанобиопсий, необходима предварительная декальцинация. Это осуществляется различными методами с использованием органических и неорганических кислот. Одним из оптимальных методов является декальцинация в жидкости де Кастро. Для приготовления 100 мл декальцинирующей жидкости необходимо:

- хлоралгидрат — 5 г;
- спирт абсолютный — 30 мл;
- азотная кислота концентрированная — 8 мл;
- вода дистиллированная — 57 мл.

Окрашивание. Для подавляющего большинства диагностических светооптических исследований используются простые окраски: гематоксилин-эозин, азуриИ-эозин, Ван Гизон, судан, импрегнация азотнокислым серебром, ПАС-реакция. В тех случаях, когда на основании простых методов окрашивания не удается установить полноценный цитологический или гистологический диагноз, используются методы электронной микроскопии, иммуноцитохимии и иммуногистохимии.

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

В настоящее время метод электронной микроскопии более эффективно используется в научных исследованиях, посвященных патогенетическим и патофизиологическим процессам опухолевого роста, однако в дифференциальной диагностике онкологических заболеваний у детей этот метод имеет свое применение как дополнительный к световой микроскопии для уточнения некоторых диагнозов. Так, напри-

мер, нейробластома легко диагностируется, когда в опухолевых клетках выявляются плотные стержневидные гранулы; рабдомиосаркомку характеризует наличие в клетках миофиламентов; диагноз острого мегакариоцитарного лейкоза подтверждает присутствие специфических тромбоцитарных гранул; лангерганс-клеточный гистиоцитоз ассоциируется с появлением в клетках гранул Бирбека. При других онкологических заболеваниях также имеются различные ультраструктурные особенности, но они носят неспецифический характер и могут иметь место при различных опухолях. В последнее время рекомендуется проводить электронную микроскопию в сочетании с иммуноцитохимией, но, к сожалению, в России этот метод не имеет широкого применения из-за отсутствия наработанных стандартов и специфичности.

Этапы обработки и подготовки исследуемого материала для электронной микроскопии аналогичны этапам для светооптической микроскопии, но имеют некоторые особенности:

- 1) размер тканевых кусочков для электронной микроскопии должен быть 1–2 мм³;
- 2) тканевых кусочков должно быть несколько и выделять их желательно из различных участков биопсийного материала;
- 3) фиксация исследуемого материала осуществляется в 2,5% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере и в 1% растворе четырехоксида осмия на том же буфере;
- 4) время фиксации должно быть не менее 6 часов;
- 5) заливка исследуемого материала осуществляется в специальную смесь эпоксидных смол;
- 6) окрашивание производится солями тяжелых металлов — уранилацетат и цитрат свинца;
- 7) изготовление ультратонких срезов осуществляется с помощью ультрамикротомов, а срезы монтируются на специальные микросеточки;
- 8) окончательное заключение о патологическом процессе не должно основываться только на ультраструктурном исследовании без световой микроскопии.

ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Имунофлуоресцентный анализ (ИФЛА) и иммуноцитохимический анализ (ИЦХА) — лабораторные методы, применяемые в клинической патологии человека.

Для иллюстрации мы воспользовались собственными примерами иммунофлуоресцентного и иммуноцитохимического анализа моноклеарных субпопуляций при клинических исследованиях иммунофено-

типа лейкоемий у детей. Каждый из последовательно описанных здесь методов является как бы ступенью к более полной оценке клеточных фенотипов.

В современном ИФЛА используются микроскопы с освещением препарата сверху и комплекты селективных светофильтров для регистрации зеленой флуоресценции *изотиоцианат флуоресцеина* (ФИТЦ) и красной флуоресценции *изотиоцианат тетраметилпродамина* (ТРИТЦ). Тот же комплект светофильтров позволяет одновременно наблюдать оранжевое свечение еще одного флуорохрома, *фикоэритрина* (ФЭ). Флуоресцентномикроскопическое исследование мембранных и цитоплазматических маркеров клетки, как правило, сочетается с цитологическим анализом при помощи фазово-контрастной оптики, позволяющей исследователю отличить типичные лимфоциты от гранулоцитов, моноцитов, больших гранулярных лимфоцитов и лимфобластов. Фазово-контрастная микроскопия клеток может иметь самостоятельное значение для цитологической диагностики, а флуоресцентная микроскопия, помимо визуального выявления флуоресцирующих мембранных и цитоплазматических маркеров, может служить методом предварительной оценки клеточных взвесей перед количественной проточной цитофлуориметрией.

ИЦХА так же, как и ИФЛА, довольно часто используется в цитологической диагностике и в исследовательской работе. Методы исследования на основе ИЦХА и ИФЛА взаимно дополняют друг друга, и во многих лабораториях в зависимости от характера исследуемых проблем применяются и те и другие методы.

Иммунофлуоресцентное маркирование клеток в пробирках для микротитрования (микروпанельный ИФЛА). Специфические моноклональные антитела (МКА) связываются с мембранными антигенами живых клеток, находящихся в суспензии. Чтобы предотвратить кэппинг* и шеддинг** антигенов после взаимодействия с антителами, к суспензии клеток добавляют 0,2% азида натрия. В п р я м ы х м е т о д а х ИФЛА используют специфические к клеточным антигенам антитела, конъюгированные с флуоресцентной меткой, и маркирование клеток производят как одноэтапную реакцию. В н е п р я м ы х

* К э п п и н г (capping — колпачок) — скопление агрегированных белков в виде кластеров или пэтчей в одной области клеточной поверхности. У лимфоцитов агрегированные поливалентным лигандом компоненты клеточной мембраны перемещаются в хвостовую часть клетки, образуя «колпачок».

** Ш е д д и н г (shedding — слушивание клеточных рецепторов/антигенов) — утрата клеточных рецепторов/антигенов в результате кэппинга путем освобождения во внеклеточную жидкость или эндоцитоза. Следует пунктуально проводить процедуру отмывания клеток (т. е. число ресуспендирований и осаднений), так как следовые количества МКА в надосадочной жидкости могут прореагировать с антителами, мечеными флуорохромом, с образованием растворимых комплексов, которые будут связываться с Fc-рецепторами клеток, на самом деле не экспрессирующих выявляемый антиген.

методах ИФЛА в качестве первых антител используют немеченые антитела к клеточным антигенам, а в качестве вторых — меченые флуорохромом антитела к специфическим иммуноглобулинам (первым антителам). Маркирование клеток производят в два этапа. Вторые антитела служат для выявления связанных с клеткой первых антител. Непрямые методы обычно чувствительнее прямых.

Использование предназначенных для микротитрования пластиковых микропробирок позволяет одновременно производить ИФЛА значительного числа образцов клеток, применяя многочисленные образцы МКА. Перенесенные на каждое стекло 8–12 капель клеточных взвесей в глицериновом буфере осаждают на поли-L-лизин и исследуют под микроскопом. Используют фазово-контрастный объектив с просветленной оптикой, увеличением 63х и числовой апертурой 1,3–1,4, безусловно скорректированной изготовителем.

Микропанельный ИФЛА специально предназначен для исследования антигенов лейкоцитарных мембран и диагностики лейкоemий. Однако в связи с тем, что он гораздо экономичнее других модификаций ИФЛА по расходу реагентов и времени, его можно приспособить для решения других экспериментальных задач, особенно в тех случаях, когда требуется исследовать одновременно много образцов суспензий, содержащих ограниченное число клеток.

Распределение флуоресцентных меток на клеточной мембране весьма тонко характеризует ее морфологию. Присутствие азидов предотвращает кэппинг и шеддинг антигенов, но движения мембраны, например образование пэтчей, все же происходит, и благодаря им удается идентифицировать клетки по цитологическим различиям распределения маркера. Так, образование пэтчей отличается от появления «гранулярных» скоплений метки в результате связывания иммунных комплексов с Fc-рецепторами иммуноглобулинов (антител). Гомогенное же распределение метки по клеточной мембране свойственно нефиксированным погибшим клеткам, связывающим меченые антитела неспецифически.

Набор образцов МКАТ, предназначенный для диагностики лейкозов, состоит из реагентов, специфичных к дифференцировочным антигенам стволовых гемопоэтических клеток, клеток миелоидного, эритроидного ряда, а также Т- и В-клеток. Чтобы установить принадлежность лейкозных клеток к определенному гемопоэтическому росту и идентифицировать ту стадию дифференцировки, на которой прекратилось их созревание, нужно располагать целым набором МКАТ, обеспечивающих надежное фенотипирование клеточно-специфических антигенов. Вместе с тем система идентификации клеток должна обладать известной широтой, чтобы выявлять разнообразные отклонения исследуемых клеток от нормальной постадийной динамики антигенного фенотипа. Результатом таких отклонений иногда могут быть идиосинкратические фенотипы лейкозных клеток, которые, помимо это-

го, имеют множественные хромосомные aberrации. Поэтому именно микропанельный ИФЛА с одновременным использованием целого набора МКАТ и быстрым получением разнообразной информации позволяет избежать ошибочных оценок фенотипических данных, а также дает возможность провести дополнительное иммунофенотипирование с любой новой комбинацией реагентов.

Иммуноцитохимический анализ цитологических препаратов.

Основанные на реакции антиген—антитело методы микроскопического выявления и идентификации молекулярных компонентов клеток называют иммуноцитохимическими. В качестве реагентов для выявления клеточных антигенов в большинстве случаев используют специфические МКАТ, которые после связывания с антигеном устанавливают *прямым* или *непрямым* методом по метке. Меткой служат конъюгированные с антителами ферменты или флуорохромы. Как уже указывалось выше, непрямым метод обнаружения клеточных антигенов, основанный на использовании вторых антител, чувствительнее прямого. Используя аффинные взаимодействия типа фермент—антитела к нему или комплекс биотина, конъюгированного с ферментом авидином, можно достичь еще большего увеличения чувствительности. При постановке иммуноцитохимических методов требуется прежде всего так фиксировать исследуемый клеточный материал, чтобы в клетках сохранялась нативность выявляемых антигенов.

Пероксидаза хрена (ПХ) в присутствии небольшого количества перекиси водорода катализирует окисление *3,3'-диаминобензидина* (ДАБ) с образованием нерастворимого золотисто-коричневого продукта. Если ПХ непосредственно или опосредованно присоединить к антителам, то эта реакция может происходить лишь там, где меченые ферментом антитела связались с антигеном.

При микроскопии окрашенных препаратов на фоне обычной цитологической картины, например костного мозга, можно идентифицировать коричневый продукт ферментативной реакции, образовавшийся в местах связывания использованных антител с выявляемыми антигенами.

Иммуноферментное маркирование можно осуществлять при помощи комплекса *щелочная фосфатаза—антитела к щелочной фосфатазе* (ЩФ—АЩФ). Принцип маркирования тот же самый, что и при использовании иммунопероксидазной метки. Конечный продукт ферментативной реакции имеет хорошо заметный красный цвет.

Результаты микроскопического исследования препаратов, маркированных ЩФ, интерпретируют таким же образом, как и при маркировании пероксидазой. Использование комплексов ЩФ—АЩФ, особенно при повторных циклах нанесения, повышает чувствительность иммуноферментного анализа до уровня иммунофлуоресцентного и выше. Причины слабого окрашивания определенных антигенов при использовании того или другого иммуноцитохимического метода не

всегда понятны. Следует отметить, что можно достичь оптимального выявления различных клеточных антигенов, применяя в одних случаях комплексы ЦФ—АЦФ, а в других ИФЛА.

При использовании флуоресцентной метки можно различить поверхностную и цитоплазматическую локализацию выявляемых антигенов. Ферментные метки этого не позволяют. В некоторых случаях суспендированные клетки можно проинкубировать с МКАТ, конъюгированными с ферментом, приготовить из взвеси мазки и определить затем локализацию антител с помощью соответствующего субстрата. При этом возможно выявление некоторых поверхностных антигенов.

Преимущества и недостатки разных методов выявления клеточных антигенов, в том числе *авидин-биотинового* и *стрептавидин-биотинового*, подробно описаны в специальных руководствах.

Двойное маркирование клеток. Цель двойного маркирования — это выявление двух различных антигенов на одной клетке. Для его осуществления можно воспользоваться двумя образцами флуорохромированных первых антител, например конъюгированными с ФИТЦ козьими антителами к С-цепям и конъюгированными с ТРИТЦ козьими антителами к L-цепям иммуноглобулина человека, или двумя образцами мышинных моноклональных антител разного изотипа, которые затем выявляются вторыми класс- и субкласс-специфическими антителами к мышинным иммуноглобулинам, конъюгированными с разными флуорохромами.

Интерпретация результатов двойного иммунофлуоресцентного маркирования не вызывает затруднений. Поочередно используя комплекты светофильтров для ФИТЦ и ТРИТЦ, можно определить, маркирована ли данная клетка антителами одной или двух специфичностей. В то же время интерпретация результатов двойного иммуноферментного маркирования не столь проста. Клетки, меченные пероксидазой, приобретут золотисто-коричневую окраску, а меченные щелочной фосфатазой — голубую (диазоль синий вместо диазоля красного). Обе метки одновременно окрашивают клетку в розовато-лиловый цвет. Вместе с тем клетка, имеющая оба антигена, может быть ошибочно отнесена к обладающей лишь одним антигеном из-за того, что какой-либо из них экспрессирован с гораздо большей плотностью, чем другой.

В заключение следует отметить, что двойное маркирование с обязательным контролем специфичности реагентов, используемых в непрямом двухцветном ИФЛА, позволяет выявлять уникальные фенотипические характеристики клеток в норме и при патологии. Результаты такого анализа можно использовать при выделении из крови, лимфы, костного мозга или тканей, интересующих исследователя, редко встречающихся клеток для функционального изучения *in vitro*, которое будет способствовать раскрытию взаимосвязей между функциями клеточных субпопуляций и их фенотипическими характеристиками.

ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Иммуногистохимия (ИГХ) — это метод выявления и определения точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) *in situ* с помощью иммунологических и гистохимических реакций. Авторами этого метода по праву считается группа исследователей под руководством Альберта Кунса, которая впервые получила меченные флуоресцеином антитела и применила их в диагностических целях. Более широкое распространение ИГХ получила в 70-е годы, после публикации Taylor и Burns, продемонстрировавших наличие иммуноглобулинов в плазматических клетках. Последующие годы были отмечены не только совершенствованием самого метода, но и расширением сфер его применения.

Основой ИГХ является реакция антигена и антитела. В качестве антигена может выступать практически любой клеточный или тканевой компонент: структурные белки клеток, поверхностные гликопротеины лимфоцитов, рецепторы гормонов, ростовые факторы и их рецепторы, коллаген IV типа, ламинин, онкопротеины, вирусные белки и т. д. После иммунизации лабораторного животного антигеном, его В-лимфоциты начинают синтез антител, причем каждый клон В-лимфоцитов способен вырабатывать антитела лишь к одному типу эпитопов. В настоящее время используются как сыворотки иммунизированных животных, содержащие смесь антител к нескольким эпитопам, производимые многими клонами, — такие антитела называют *поликлональными*, так и моноклональные антитела, как правило, мышинные (рис. 2.1). Моноклональные антитела не содержат примесей, которые могут встречаться в сыворотке, и главное, они высоко специфичны.

При встрече антигена и специфичного ему антитела происходит их связывание, задачей гистохимических реакций, которые включаются в процесс на этом этапе, является сделать продукт реакции антиген—антитело видимым для глаза. Для достижения этой цели используются метки разного типа. Флуоресцентные метки используются и сейчас, однако использование их в широкой практике ограничено. Более широкое применение получили методы ИГХ с использованием ферментных меток. Ферменты, присоединенные (конъюгированные) к антителам, запускают каскад гистохимических реакций с хромогеном, приводящих в конечном счете к образованию некоего окрашенного продукта, расположенного в местах локализации иммунного комплекса. Чаще всего таким ферментом-маркером служит пероксидаза хрена, которую впервые применили для целей ИГХ Накане и Пирс. В качестве хромогена, с которым вступает в реакцию пероксидаза, широко используется ДАБ. Полученные препараты стабильны и могут длительно храниться, они доступны для просмотра в обычном светооптическом микроскопе. Применяются также и другие ферментные метки —

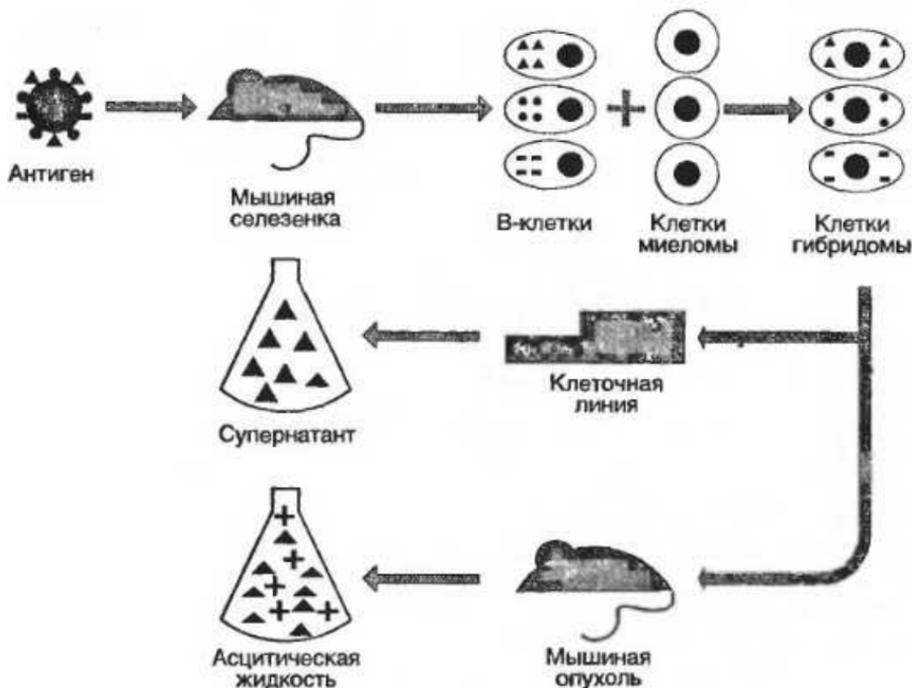


Рис. 2.1. Получение моноклональных антител

После первичной иммунизации животного в лабораторных условиях происходит слияние В-лимфоцитов мыши и клеток миеломы, способных к постоянному росту в культуре и синтезу неограниченного количества антител. На последующем этапе происходит тестирование и селективный отбор клона, синтезирующего антитела с наилучшими характеристиками (S. J. Naish, ed., *Immunochemical staining methods*. Dako Corporation, 1989)

щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза и т. д., которые требуют использования соответствующих хромогенов.

Все иммуногистохимические техники можно разделить на две группы: методы с мечеными и немечеными антителами, отличающиеся по степени чувствительности. Чувствительность метода определяется количеством молекул пероксидазы, участвующих в реагировании. Наиболее чувствительным в настоящее время следует признать авидин-биотиновый метод и его разновидности.

Можно выделить следующие основные сферы применения ИГХ в диагностической практике.

Диагностика опухолей неясного генеза. Обычное гистологическое исследование не всегда может ответить на вопрос о происхождении (гистогенезе) опухоли. Во многих подобных случаях правильно подобранная панель антител может помочь установить правильный

диагноз. При ИГХ-диагностике опухолей можно использовать алгоритм, предложенный D. Mason в 1987 г. (рис. 2.2).

Опухоль, экспрессирующая *цитокератины* или *антиген эпителиальных мембран* (ЕМА), имеет эпителиальное происхождение либо содержит эпителиальный компонент.

Цитокератины — это группа водорастворимых внутриклеточных пептидов, присутствующих практически во всех эпителиальных клетках. По молекулярному весу все цитокератины могут быть подразделены на низко- и высокомолекулярные, которые также различаются по порядковым номерам. Каждый вид эпителия экспрессирует свой специфический набор кератинов, обычно от 2 до 10. Состав этого набора зависит не только от вида эпителия, но также от стадии эмбрионального развития, клеточного окружения, а в случае рака и от степени дифференцировки. Существует множество антител к цитокератинам, но в обычной диагностической практике используют антипанцитокератин, пригодный для выявления большинства раков. В табл. 2.4 представлены результаты тестирования антител к панцитокератину, проведенного на большом количестве опухолей разного гистогенеза. Наличие в группе кератин-позитивных опухолей ряда опухолей неэпителиального происхождения обусловлено тем, что мезен-



Рис. 2.2. Иммунофенотипирование опухоли неясного генеза (D. Y. Mason, 1987)

Таблица 2.4

Экспрессия цитокератинов опухолями разного генеза
(H. Battifora. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 1984. 1: 251–271)

Всегда позитивны	Всегда негативны	Частично позитивны
Плоскоклеточные раки независимо от степени дифференцировки Аденокарциномы	Мезенхимальные опухоли, кроме синовиальной и эпителиоидной сарком Гемопозитические опухоли	Овсяноклеточный рак (в 50% фокальное окрашивание) Карциномы (в 70% униформное окрашивание)
Эпителиальная и смешанная мезотелиома	Меланомы	Нейроэндокринный рак кожи — опухоль Меркеля (в 75% униформное окрашивание)
Тимома	Менингиомы	Монофазная синовиальная саркома (фокальное окрашивание)
Герминогенные опухоли, кроме семиномы	Глиомы	
Эпителиальный компонент синовиальной саркомы	Параганглиома	
Хордома	Семинома	
Эпителиоидная саркома		

химальные клетки обладают возможностью экспрессировать кератины в норме на определенных этапах филогенеза, а также транзиторно при опухолевой трансформации. Кроме цитокератинов для диагностики эпителиальных опухолей используется также антиген эпителиальных мембран (EMA), гликопротеин, присутствующий во многих эпителиальных клетках. Данное антитело обладает меньшей специфичностью, чем цитокератины, однако может заменить его в ситуации, если активность кератинов была уничтожена вследствие неоптимальной фиксации. Необходимо помнить о том, что экспрессия EMA отмечается в ряде опухолей лимфоидного происхождения высокой степени злокачественности.

Экспрессия опухолью обшей лейкоцитарного антигена (LCA) говорит о ее гемопозитическом происхождении. LCA — это высокомолекулярный гликопротеин, который содержится в большом количестве в наружных клеточных мембранах практически всех клеток лимфоидного и костномозгового происхождения. Экспрессия этого антигена не отмечена в нормальных или опухолевых клетках другого происхождения, поэтому данный антиген является важным дискриминирующим фактором, особенно при проведении дифференциального диагноза между недифференцированным раком, амеланотической меланомой и крупноклеточной лимфомой.

Белок S-100 — растворимый белок, выделенный из ткани головного мозга, и, как первоначально предполагалось, специфический

маркер глиальных клеток. В настоящее время имеются данные об экспрессии белка S-100 меланоцитами, клетками Лангерганса, гистиоцитами, хондроцитами, липоцитами, скелетными и сердечными мышечными клетками, Шванновскими клетками, эпителием и миоэпителием молочных, слюнных и потовых желез и, соответственно, опухолями из указанных клеток. Наибольшее распространение белок S-100 имеет для диагностики меланом, однако, учитывая широкий характер экспрессии этого антигена, его надо применять только в панели с другими антителами. Еще одним антигеном, пригодным для подтверждения меланомы, служит *меланомо-специфический антиген (HMB-45)*, находящийся в премеланосомах. ИГХ-диагноз амеланотической меланомы можно сформулировать как опухоли, негативной к кератинам и LCA, но позитивной к S-100, HMB-45 и виментину.

Д е с м и н — промежуточный филамент гладко-, поперечно-полосатых и сердечных мышечных клеток. Синтез десмина начинается в ранний период дифференцировки миобласта и предшествует появлению других структурных белков, например миоглобина. Десмин используется для верификации опухолей мышечного генеза, таких как лейо- и рабдомиосаркомы.

А к т и н — сократительный белок, который имеет 6 изоформ, из которых α -форма присутствует только в мышечных клетках, тогда как другие присутствуют в клетках немusшечного происхождения. Использование моноклональных антител к α -форме актина позволяет отдифференцировать миогенные опухоли.

Нейрогенные и близкие им по гистогенезу опухоли экспрессируют целый ряд антигенов, которые используются для диагностики. Среди них *нейрофиламент* — промежуточный филамент нейронов, *нейрон-специфическая эналаза*, *синаптофизин*.

Н е й р о н с п е ц и ф и ч е с к а я э н о л а з а — один из изоэнзимов эналазы, состоящий из 2 γ -субъединиц. Она содержится в большом количестве в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения.

С и н а п т о ф и з и н — белок пресинаптических пузырьков нейронов, также является чувствительным маркером невралной и нейроэндокринной дифференцировки.

Опухоли чисто нейрогенного происхождения экспрессируют все или часть из перечисленных маркеров, но негативны к цитокератину. Если же опухоль дополнительно экспрессирует цитокератин, то это свидетельствует в пользу нейроэндокринной природы. Примером такого рода опухолей может служить нейроэндокринный рак кожи или опухоль Меркеля, карциноиды. В качестве дополнительного маркера в подобных случаях можно использовать антитела к *хромогранину А* — члену семьи родственных белков, входящих в состав матрикса нейросекреторных гранул, а также присутствующего в клетках практически всех эндокринных желез. Глиальные клетки синтезируют *глиальный фибриллярный кислый белок*.

Виментин — это промежуточный филамент, который экспрессируется большинством клеток мезенхимального происхождения. Первоначальные исследования давали возможность предположить, что виментин является специфическим маркером и его использование позволит проводить дифференциальный диагноз между опухолями неэпителиального и эпителиального генеза. Более поздние данные указывают, что экспрессия виментина не имеет рестрикции к опухолям из клеток мезенхимального происхождения, но также закономерно встречается в раках, меланомах. Эпителиальные клетки могут экспрессировать виментин при культивировании *in vitro*, а *in vivo* этот феномен отмечается у раковых клеток, находящихся в экссудатах. Таким образом, экспрессия виментина, как единственного маркера, имеет небольшое диагностическое значение, но при использовании его в панели с другими антителами и в соответствующем гистологическом контексте он может стать дискриминирующим фактором.

Следует отметить, что в настоящее время существует очень ограниченное количество органоспецифических антител, из которых можно упомянуть антитела к *простата-специфическому антигену, простатической кислотой фосфатазе, тиреоглобулину*. Применение этих антител может помочь при решении вопроса об источнике метастаза.

Определение клональности. К сожалению, возможности ИГХ для решения задач такого типа невелики, так как в настоящее время иммуногистохимические маркеры клональности для большинства опухолей неизвестны. Однако существует надежный тест определения клональности В-лимфоцитов и плазматических клеток. Как известно, каждый лимфоцит/плазмоцит может кодировать и экспрессировать один из типов легких цепей — с или л и в норме в лимфоузлах могут быть обнаружены клетки обоих типов в соотношении с (каппа) : л (лямбда) = 2 : 1, то есть популяция в норме поликлональна. В случае опухолевой трансформации отмечается рост клеток одного из типов при вытеснении, а позднее и полном исчезновении клеток другого типа, т. е. популяция становится моноклональной. Таким образом, окрашивание с антителами к легким цепям может быть использовано для дифференциального диагноза между реактивной гиперплазией лимфоузла и начальными стадиями фолликулярной лимфомы (по экспрессии поверхностных Ig лимфоцитами) или реактивного плазмоцитоза и миеломы (по экспрессии цитоплазматических Ig плазматическими клетками).

Обнаружение небольшого количества клеток. Подобная необходимость возникает при исключении метастазирования в лимфоузлах и костном мозге. Кроме того, ИГХ используется для быстрого выявления клеток Штернберга при лимфогранулематозе (ЛГР), при диагностике вирусных поражений.

Окрашивание стромальных тканевых компонентов. В настоящее время имеется ряд антител, которые окрашивают основные струк-

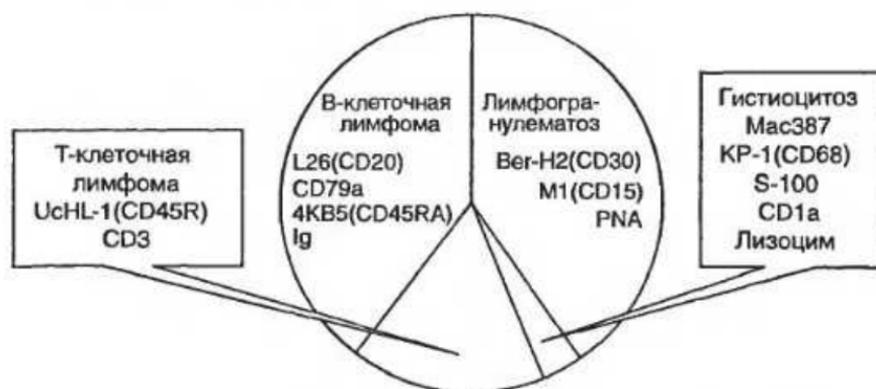


Рис. 2.3. Иммунофенотипирование лимфом и возможная панель диагностических антител
(D. Y. Mason. *J. Clin. Pathol.* 1987. 40: 1042–1054)

турные белки базальных мембран и соединительной ткани, эндотелий сосудов. Данные антитела используются в разнообразных ситуациях. Так, окрашивание с антителами к компонентам базальных мембран *коллагеном IV типа* или *ламелином* позволяет более достоверно диагностировать начальные признаки инвазивного роста. Эти же антитела позволяют оценить соотношение стромы и опухолевых клеток. Антитела к *фактору VIII* окрашивают эндотелий сосудов и могут быть использованы для оценки степени васкуляризации и сосудистой инвазии в опухолях. Они также окрашивают все сосудистые опухоли. По экспрессии *CD21* на фолликулярных дендритических клетках можно судить о типе роста лимфом — диффузном или фолликулярном.

Иммунофенотипирование опухолей. Иммунофенотипирование опухолей обычно бывает логически связанным с выявлением ее гистогенеза. Наиболее распространено иммунофенотипирование лимфом, при этом иммунофенотип лимфопролиферативных заболеваний обычно бывает выражен как перечень антигенов по классификации CD, которые обнаружены в конкретном случае. В настоящее время описано более 100 классов CD, однако для целей диагностики достаточно использовать панель, включающую по 2–3 антитела каждой специфичности. Возможный вариант панели антител представлен на рис. 2.3. Для диагностики гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо прибавить S-100 и CD1a. Иммунофенотипический дифференциальный диагноз двух близких по морфологии вариантов лимфом — лимфогранулематоза и анапластической крупноклеточной лимфомы — представлен в табл. 2.5.

Если фенотипирование лимфом стало уже рутинной процедурой, то типирование лейкозов в срезах сопряжено с гораздо большими труд-

Таблица 2.5

**Дифференциальный иммуногистохимический анализ
лимфогранулематоза (ЛГР), анапластической
крупноклеточной лимфомы (АКЛ)**

Антитела	ЛГР	АКЛ
CD 45	-	+/-
CD 20	+/-	-
CD 3	-	+/-
CD 15	+	-
CD 30	+	+
EMA	-	+

ностями, так как оно обычно требует применения гораздо большего числа антител, в то время как реактивность антигенов большей частью утрачена. Поэтому результативность метода не всегда удовлетворительна. Панель для фенотипирования лейкозов может состоять из CD34, антител к миелопероксидазе, KP-1 (CD68), CD15 — для миелоидной линии, гликофоруину А — для диагностики М6, фактору VIII или гликопротеину Pa/Шb — для диагностики М7. Для типирования лимфобластных лейкозов пригодна «лимфомная» панель.

В настоящее время особое внимание уделяется выявлению прогностических факторов, многие из которых могут быть выявлены иммуногистохимически. Так, в раках молочной железы изучают уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону. Для большинства опухолей очень важным прогностическим признаком служит пролиферативная активность, которую можно изучать, используя антитела к компонентам, вовлеченным в процесс репликации. Иммуногистохимически можно выявлять экспрессию онкопротеинов, рецепторов факторов роста, белков-индикаторов апоптоза и так далее. Кроме того, ИГХ может быть составляющей других методов, например гибридации *in situ*.

ЦИТОГЕНЕТИКА

Изменения хромосом у больных лейкозами. Современная цитогенетика берет свое начало с 1956 года, когда Tjio и Levan установили истинное диплоидное число хромосом в клетках человека, равное 46, и описали основные морфологические характеристики хромосом. Однако еще раньше, в начале XX века, проводились исследования, авторы которых пытались не только определить число и форму хромосом, но и установить их роль в процессах опухолевого роста. Первый

труд, обобщающий работы в этой области, был опубликован в 1914 году Voveri. Согласно его представлениям, злокачественно перерожденные клетки характеризуются аномалиями в структуре хроматина. Позднее, после публикации работ Tjio и Levan, было проведено большое число исследований, посвященных изучению хромосом в опухолевых клетках.

В 1960 году был описан первый генетический маркер опухоли — филадельфийская хромосома (Ph). Она была обнаружена исследователями, работавшими в Филадельфии, Novell и Hungerford, в метафазных пластинках, полученных при культивировании клеток крови пациентов с хроническим миелолейкозом. Измененная хромосома представляла собой результат делеции примерно половины длинного плеча хромосомы 22-й пары.

С тех пор значительно изменились методики приготовления препаратов хромосом, качество получаемых метафазных пластинок и техническая оснащенность цитогенетической лаборатории. Все это привело к значительному прогрессу наших знаний об изменениях хромосом у больных лейкозами и опухолями и о клиническом и прогностическом значении этих повреждений.

Среди большого разнообразия хромосомных аномалий выделяют *специфические*, или *первичные*, изменения кариотипа, которые характерны для определенных вариантов лейкозов и опухолей и, несомненно, имеют отношение к патогенезу данного заболевания. К первичным изменениям хромосом относят структурные поломки (транслокации, делеции, инверсии и амплификации), в которые вовлекаются онкогены, гены ростовых факторов, клеточных рецепторов и другие биологически активные гены. Перенос, активация или потеря генов, контролирующих работу онкогенов в составе нормального генома, а также образование вследствие транслокаций новых генетических последовательностей ДНК играют ключевую роль в процессах неопластической трансформации.

Кроме специфических изменений хромосом выделяют еще *неспецифические*, или *вторичные*, хромосомные аберрации, которые могут появляться в результате опухолевой прогрессии и отражают процессы клоновой эволюции лейкозных клеток. Вторичные изменения хромосом не являются уникальными. Одни и те же поломки описаны при различных опухолях. Однако выявление их в кариотипе больных отражается, как правило, на течении заболевания.

Хронический миелолейкоз (взрослый тип). Филадельфийская хромосома (Ph) обнаруживается более чем у 90% больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) как взрослых, так и детей. Образуется она вследствие реципрокной, или сбалансированной, транслокации между хромосомами 9-й и 22-й пар — $t(9;22)(q34;q11)$. При этом хромосома 9-й пары повреждается в локусе q34, где локализован онкоген ABL, а 22-я хромосома — в точке q11, где находится ген BCR (break-

point cluster region). В результате транслокации на 22-й хромосоме образуется новая патологическая последовательность ДНК, ген BCR-ABL, белковый продукт которого характеризуется повышенной тирозинкиназной активностью, как большинство известных онкопротеинов. Интересно, что в тех случаях, когда у больных ХМЛ обнаруживаются нетипичные хромосомные изменения или нормальный кариотип, BCR-ABL ген выявляется в клетках костного мозга и периферической крови пациентов.

Во время бластного криза у большинства больных Ph-позитивным ХМЛ выявляются дополнительные поломки хромосом. Наиболее частыми среди них являются — дополнительная филадельфийская хромосома (Ph), образование изохромосомы по длинному плечу хромосомы 17-й пары (iso 17q), прибавки хромосом (трисомии) 8-й, 9-й, 19-й пар, потеря одной из половых хромосом и другие более редкие дополнительные цитогенетические изменения. При благоприятном течении бластного криза и достижении больным хронической фазы обнаруживаются клетки только с Ph-хромосомой и не выявляются метафазы, несущие дополнительные хромосомные aberrации.

Острый нелимфобластный лейкоз. В настоящее время изменения хромосом обнаруживают у большей части больных острым нелимфобластным лейкозом (ОнеЛЛ). Последние сообщения позволяют говорить, что, используя высокоразрешающую технику исследования кариотипа, патологию хромосом можно выявить у 70—90% больных ОнеЛЛ.

Для каждого варианта ОнеЛЛ по Франко-Американо-Британской классификации (FAB) с разной степенью специфичности характерны определенные первичные изменения хромосом (рис. 2.4).

Одним из наиболее частых изменений является транслокация $t(8;21)(q22;q22)$. Она выявляется в 20% всех ОнеЛЛ и считается наиболее характерной для М2 варианта лейкоза, хотя описана и у пациентов с М1 и М4 вариантами ОнеЛЛ. Встречаемость данной патологии кариотипа у детей с М2 вариантом ОнеЛЛ составляет в среднем 40%. Особенности лейкозов, протекающих с $t(8;21)(q22;q22)$, помимо частичного созревания гранулоцитарных элементов, заключаются в следующем: в лейкозных клетках обнаруживаются тельца Ауэра, вакуолизация цитоплазмы, гиперсегментация ядра, низкий уровень щелочной фосфатазы. Больные, в клетках которых обнаружена $t(8;21)(q22;q22)$, как правило, хорошо реагируют на проводимую химиотерапию и достигают ремиссии с большей частотой, чем больные тем же вариантом лейкоза с другими цитогенетическими изменениями хромосом или с нормальным кариотипом. В частности, по данным французского кооперативного исследования (1990 год), частота достижения ремиссии у детей с транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ составила 90,7%. Однако дальнейший прогноз у пациентов этой группы не столь благоприятен. Средняя продолжительность ремиссии и общая выжи-

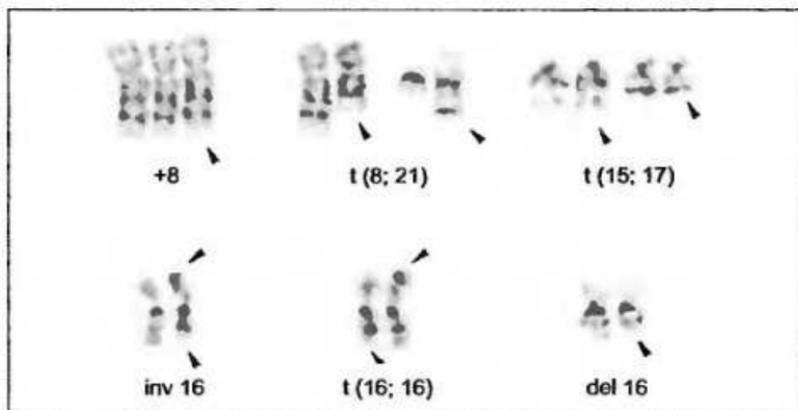


Рис. 2.4. Специфические изменения хромосом, характерные для больных ОнеЛЛ: трисомия по хромосоме 8-й пары, транслокация $t(8;21)$, транслокация $t(15;17)$ и изменения хромосомы 16-й пары (инверсия, транслокация, делеция)

ваемость у них в среднем короче, чем те же показатели у больных с другими изменениями хромосом или с нормальным кариотипом.

При молекулярном исследовании клеток с транслокацией $t(8;21)$ ($q22;q22$) обнаружено, что на 8-й хромосоме в точке поломки локализован ген ETO, а на 22-й хромосоме — AML1 ген. Вследствие транслокации происходит обмен генетической информацией, слияние двух последовательностей ДНК и образование нового гена — AML1/ETO на делетированной 8-й хромосоме. Типирование данного гена методами молекулярной генетики позволяет выявлять данную последовательность ДНК в тех ситуациях, когда цитогенетический анализ провести невозможно. Кроме того, чувствительность методов молекулярной генетики значительно выше, чем стандартного цитогенетического исследования, поэтому выявление транскриптов «химерных» генов значительно улучшает диагностику данных заболеваний.

Другой хорошо известный хромосомный маркер нелимфобластного лейкоза — транслокация $t(15;17)$ ($q24;q21$). Она является высокоспецифичной для М3 варианта ОнеЛЛ. На 17-й хромосоме в точке поломки при данной транслокации обнаружен ген рецептора ретиноевой кислоты (RARa). В результате транслокации он соединяется с геном PML1, который в норме расположен на хромосоме 15-й пары. Образование данной патологической последовательности ДНК, нового «химерного» гена PML1/RARa, является, несомненно, важным патогенетическим моментом в формировании острого промиелоцитарного лейкоза.

Для больных М4 вариантом ОнеЛЛ типичным является повреждение 16-й хромосомы — делеция $del(16q)$, перичентрическая инверсия

inv(16) (q13;q22) или транслокация между двумя хромосомами 16-й пары *t (16;16) (q13;q22)*. Точка поломки 16-й хромосомы совпадает с локусом локализации гена ν -частицы транскрипционно-активного CBF-фактора (Core Binding Factor). Больные с такой цитогенетической поломкой характеризуются наиболее благоприятным прогнозом.

У пациентов с M5 вариантом ОнеЛЛ достаточно часто в клетках костного мозга или крови обнаруживается повреждение длинного плеча хромосомы 11-й пары, чаще — транслокация *t (9;11) (p21;q23)* или делеция *del(11) (q23)*. Для пациентов с такой патологией кариотипа характерны следующие клинические особенности: молодой возраст пациентов, высокий лейкоцитоз в периферической крови и неблагоприятный прогноз. По данным молекулярных исследований, в результате подобных цитогенетических перестроек происходит повреждение гена MLL (ALL1), локализованного на длинном плече 11-й хромосомы (11q23).

У больных с эритролейкемией не обнаружены какие-либо строго специфические изменения кариотипа. Среди наиболее часто встречающихся описывают следующие: делеции хромосом 5-й, 7-й, 12-й пар, трисомии по 8-й хромосоме. Изменения, затрагивающие хромосомы 5-й или 7-й пары (*-5/5q-; -7/7q-*), встречаются у больных разными вариантами лейкозов. Характерной особенностью данной цитогенетической патологии является то, что она часто выявляется у больных с вторичными лейкозами, индуцированными воздействиями ионизирующей радиации, алкалирующих агентов и других потенциальных мутагенов (рис. 2.5). У пациентов с потерей части или целой хромосомы 5-й или 7-й пары отмечены общие клинические особенности, а именно, резистентность или непродолжительный ответ на проводимую химиотерапию, крайне неблагоприятный прогноз. Как правило, больные умирают на ранних стадиях развития заболевания от тяжелых инфекционных или геморрагических осложнений.

В результате молекулярно-генетических исследований обнаружено, что в длинном плече 5-й хромосомы локализованы гены интерлейкинов 3, 4, 5 и 6, ген колониестимулирующего фактора для гранулоцитов и макрофагов, ген ростового фактора эпителиальных клеток и ряд других генов. В длинном плече 7-й хромосомы находятся гены множественной лекарственной устойчивости 1 и 3 (*mdr-1, -3*), ген эритропозитина, МЕТ-онкоген, ген ν -цепи Т-клеточного рецептора. Потеря данных генетических последовательностей вследствие делеции 5-й или 7-й хромосомы или перенос их в другие участки генома в результате транслокации являются, несомненно, важными патогенетическими моментами в развитии заболевания.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Одним из наиболее частых и хорошо изученных изменений кариотипа у детей с ОЛЛ является гипердиплоидия. Причем больные с разной степенью гипердиплоидии хромосом в лейкозном клоне характеризуются разными кли-

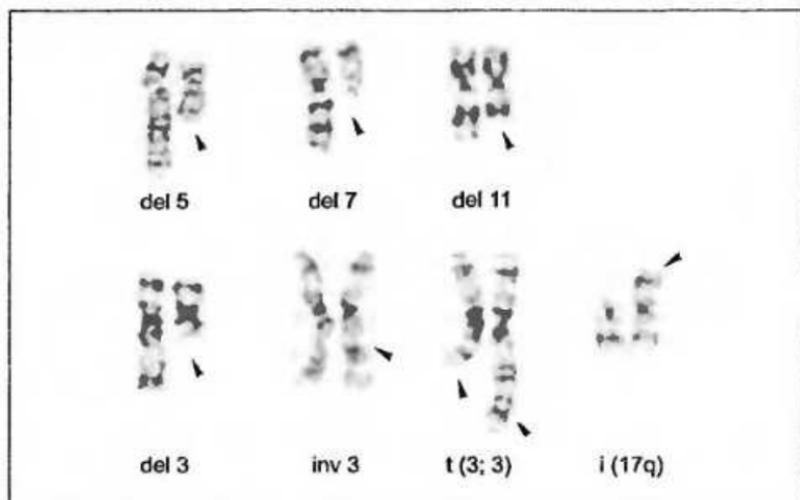


Рис. 2.5. Изменения кариотипа, характерные для больных острыми лейкозами: делеция хромосом 5, 7, 11 и 3 пары, инверсия и транслокация хромосомы 3-й пары и инверсия хромосомы 17

ническими и прогностическими особенностями течения заболевания. Так, гипердиплоидия более 50 хромосом в митозе более характерна для маленьких детей до 1 года с ни-Т, ни-В иммунологическим вариантом ОЛЛ и с низким уровнем содержания лейкоцитов в периферической крови. А незначительное повышение содержания хромосом в митозах (до 49) чаще обнаруживается у взрослых пациентов с выраженным лейкоцитозом. Больные с гипердиплоидией отличаются очень благоприятным прогнозом, причем прогноз лучше у детей с выраженной гипердиплоидией более 50.

Другим хорошо известным генетическим маркером у больных ОЛЛ является *филадельфийская хромосома (Ph)*, которая выявляется у 5–10% детей с ОЛЛ. Ph-хромосома у больных ОЛЛ, как и при ХМЛ, образуется вследствие реципрокной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ и цитогенетически не отличима при этих заболеваниях (рис. 2.6). Однако при молекулярных исследованиях обнаружены различия в уровне поломки BCR-гена. Примерно в половине случаев Ph-положительных ОЛЛ, как и при ХМЛ, образуется bcr-abl транскрипт длиной 8,5 kb, который кодирует белок p-210. Другой вариант поломки (примерно у 50% больных Ph-положительных ОЛЛ) — внутри 1 интрона BCR-гена, при этом образуется мРНК 7,5 kb и, соответственно, другой белок — p190. Больные с Ph-положительным ОЛЛ отличаются неблагоприятным прогнозом, низкой частотой достижения ремиссии, описаны случаи резистентных лейкозов, протекающих с Ph-хромосомой. Частым осложнением у таких пациентов является нейролейкемия.

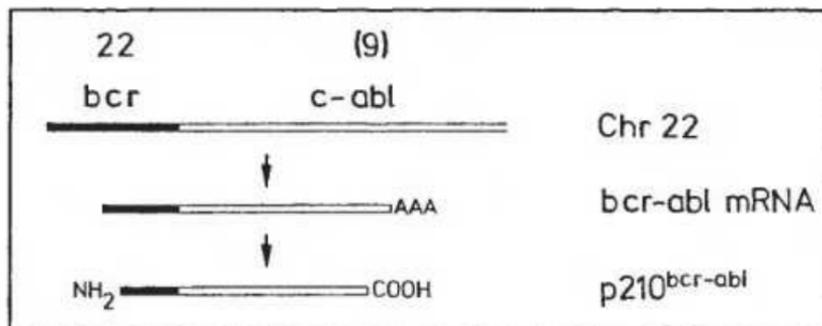


Рис. 2.6. Схема образования транслокации $t(9;22)$ и $bcr-abl$ транскрипта в лейкозных клетках больных ХМЛ и ОЛЛ

Другая цитогенетическая патология, которая обнаружена у больных ОЛЛ, — транслокация $t(4;11)$ ($q21;q23$). Она встречается примерно в 2% детских ОЛЛ. Данная патология кариотипа описана у детей с врожденными лейкозами (встречаемость транслокации $t(4;11)$ ($q21;q23$) у детей с ОЛЛ в возрасте до 1 года составляет 50%). Для больных с такой патологией кариотипа характерны гиперлейкоцитоз в периферической крови, гепатоспленомегалия, нейролейкемия и неблагоприятный прогноз. Иммунологический вариант лейкоза у пациентов с транслокацией $t(4;11)$ ($q21;q23$), как правило, недифференцированный. Интересной особенностью данного цитогенетического варианта лейкоза является появление моноцитоподобных черт в лейкозных blastax. В результате транслокации $t(4;11)$ ($q21;q23$) образуется маркерный ген $MLL/AF4$ на 11-й хромосоме.

У детей с пре-B иммунологическим вариантом ОЛЛ часто выявляется транслокация $t(1;19)$, в результате которой образуется ген $E2A-PBX1$.

Для больных В-иммунологическим вариантом ОЛЛ характерны изменения кариотипа, затрагивающие хромосому 8-й пары, где локализован $c-myc$ онкоген, и области локализации генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов — $2p12$, $14q32$, $22q11$. В результате транслокаций $t(2;8)$ ($p12;q24$), $t(8;14)$ ($q24;q32$), $t(8;22)$ ($q24;q11$) $c-myc$ онкоген переносится и ассоциируется с активно работающими в норме генами иммуноглобулинов.

Для пациентов с Т-клеточным вариантом ОЛЛ характерны изменения кариотипа, затрагивающие точки локализации генов Т-клеточных рецепторов — $14q11$, $7p15$, $7q35$.

Кроме того, у больных с Т-клеточным вариантом ОЛЛ описаны делеция длинного плеча хромосомы 6-й пары — $del(6q)$ и делеция или транслокация, затрагивающая короткое плечо хромосомы 9-й пары. Больных с повреждением короткого плеча хромосомы 9 отличает высокий лейкоцитоз в периферической крови, увеличение лимфоуз-

лов и селезенки, высокая частота экстрамедуллярных осложнений и более неблагоприятный прогноз по сравнению с другими цитогенетическими группами. В области короткого плеча хромосомы 9 локализованы гены интерферона, которые утрачиваются из кариотипа в результате делеции или переносятся в другой участок генома вследствие транслокации.

Изменения хромосом у больных солидными опухолями. Альвеолярная рабдомиосаркома. Специфические изменения кариотипа, характерные для данной опухоли, — транслокация $t(2;13)(q37;q14)$.

Ретинобластома. В случаях врожденных опухолей отмечается делеция или точечная мутация (без цитогенетически видимой делеции) гена ретинобластомы (Rb), локализованного в длинном плече 13-й хромосомы (13q14). Та же генетическая патология выявляется в 15—20% случаев приобретенных опухолей, но только в клетках опухолевого клона.

Остеосаркома. Остеосаркома — это, как правило, приобретенная опухоль. Однако описаны случаи развития остеосаркомы у детей после ретинобластомы врожденного типа или доминантно наследуемого Li—Fraumeni синдрома. В последнем случае известно характерное повреждение гена p53, локализованного на коротком плече 17-й хромосомы.

Опухоль Вилмса. Ген опухоли Вилмса (WT) клонирован на коротком плече хромосомы 11-й пары (11p13, 11p15).

Гепатобластома. При данной опухоли описаны изменения, затрагивающие короткое плечо хромосомы 11-й пары.

Нейробластома. Наиболее частым изменением хромосом у больных с данной опухолью является делеция короткого плеча хромосомы 1-й пары — $del(1p)$. Среди других изменений, характерных для нейробластомы, часто описывают двойные микросегменты (DMS) хромосом, которые, как известно, являются следствием амплификации генов. В клетках нейробластомы, содержащих DMS, обнаружено многократное повторение копий (амплификация) онкогена N-тус. это, несомненно, является следствием прогрессии опухоли.

В табл. 2.6 представлены сводные данные по хромосомным аномалиям и их связи со злокачественными опухолями.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

Недавние достижения молекулярной биологии существенно изменили не только теоретическую, но и практическую онкологию. В особой степени это утверждение справедливо для детских опухолей.

В настоящем разделе мы попытаемся кратко остановиться на некоторых базовых аспектах молекулярного патогенеза неоплазм, ознако-

Таблица 2.6

Хромосомные аномалии, связанные с некоторыми видами опухолей

Хромосомные аномалии	Злокачественная опухоль
t (8;22), t (8;14), t (2;8)	В-НХЛ и В-ОЛЛ
t (4;11)	ОЛ с гиперлейкоцитозом
t (1;19)	пре-В-ОЛЛ
t (11;14)	Т-ОЛЛ
Ph+, t (9;22)	ХМЛ
-7/7q-; -5/5q-	МДС
del (11p)	Опухоль Вилмса
del (13q)	Ретинобластома, остеосаркома
t (11;22)	Саркома Юинга и ПНЕТ
t (2;13)	Альвеолярная РМС
del (1p)	Нейробластома
del (6q;21)	ККАЛ
inv (17q)	Астроцитомы
inv (12p)	Герминогенные опухоли
del (22q)	Менингиома
t (x;11)	Синовиальная саркома
t (8;21)	М2
t (15;17)	М3 (промиелоцитарный)
inv (16), del (16), t (16;16)	М4, ОММол
t (9;11)	М5, ОМол
Ph+, t (9;22)	ОЛЛ
Гипердиплоидия	ОЛЛ

мать читателей с принципами основных медико-генетических методов, а также уделить внимание конкретным лабораторным процедурам, применяемым в клинике педиатрической онкологии.

Современные представления связывают возникновение малигнизаций с накоплением мутаций в генах, участвующих в регуляции пролиферации, дифференцировки и программируемой гибели клеток. Если представить картину в чрезвычайно упрощенном варианте, то «раковые» гены можно условно разделить на онкогены и супрессорные гены. Онкогены в норме, как правило, оказывают позитивное воздействие на клеточное деление, замедляют апоптоз и т. д. Их активация, проявляемая в амплификациях, мутациях регуляторных доменов или суперэкспрессии, может при определенных условиях послужить ступенькой к трансформации. Супрессорные гены оказывают противо-

положное влияние на упомянутые биологические процессы. К злокачественному перерождению приводит их инактивация, достигаемая за счет делеций, критических мутаций или понижения экспрессии. Существенно, что единичного генетического повреждения для образования опухоли недостаточно — в патогенезе каждой неоплазмы участвуют не менее 5–6 независимых геномных событий.

Принципы основных лабораторных молекулярно-биологических методик. Выявление подобных нарушений представляется важным не только для научных исследований, но и для повседневной медицинской практики — на детекции мутаций или уровня экспрессии генов основаны многие современные лабораторные тесты. К сожалению, молекулярно-генетические методы являются весьма сложными и трудоемкими, поэтому далеко не все врачи понимают их принципы и возможности. Остановимся несколько подробнее на наиболее применяемых подходах.

Исследованию могут подвергаться три основные мишени — ДНК, РНК и белок.

Для исследования ДНК наиболее часто применяются цитогенетический анализ, Southern-блот и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Цитогенетический анализ. Используется для выявления крупных хромосомных аномалий, затрагивающих обширные области генома. Классическое цитогенетическое исследование представляется относительно доступным методом вследствие умеренной стоимости, относительной простоты и, главное, достаточного количества соответствующих лабораторий и специалистов. В онкологии цитогенетический анализ может быть методом выбора для диагностики хромосомных транслокаций при гемопозитических новообразованиях. Следует заметить, что достижения молекулярной генетики в значительной мере модернизировали и видоизменили цитогенетику: современные процедуры представляют из себя комбинацию традиционной микроскопии и молекулярно-биологических методов специфической детекции макромолекул. Хотя подобные усовершенствования на порядок повысили информативность исследований кариотипа, их применение в клинической практике остается ограниченным ввиду повышенной сложности.

Саузерн (Southern)-блоттинг. Позволяет оценить количество копий конкретного гена в клетках (выявить амплификации и делеции), а также идентифицировать генные перестройки. Southern-блот — трудная, дорогостоящая и многоступенчатая процедура. Вначале хромосомальная ДНК гидролизуются специальными ферментами и разделяется в геле при помощи электрофореза. Затем с геля делается «отпечаток» — ДНК денатурируется до одноцепочечного состояния и при помощи различных методов переносится на нейлоновый фильтр. Далее эта ДНК-содержащая мембрана инкубируется с изучаемой генетической последовательностью (в молекулярной биологии ее принято называть зон-

дом); существенно, что зонд предварительно «метится» радиоактивностью или каким-либо другим способом и также денатурируется до одноцепочечного состояния. Если на фильтре имеются гомологичные ДНК-последовательности, то зонд гибридизуется с ними, восстанавливая двухцепочечную структуру ДНК. На последнем этапе мембрана экспонируется на фотопленку, что позволяет визуализировать изучаемый генетический элемент. Интенсивность сигнала свидетельствует о количестве копий гена, а расположение сигналов (размер ДНК-фрагментов) говорит об отсутствии или наличии крупных генных перестроек и позволяет установить аллельную специфичность генетического элемента. Саузерн-блоттинг — очень информативный метод, практически не дающий ошибочных ответов. Однако его применение в клинике весьма ограничено — лимитирующими факторами является высокая стоимость и несовершенство «нерадиоактивных» протоколов детекции нуклеотидных последовательностей.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР — polymerase chain reaction, PCR), безусловно, завоевала звание «чемпиона» методик молекулярной медицины; хотя с момента ее разработки прошло всего чуть более 10 лет, без нее не обходится ни одна современная онкологическая клиника. ПЦР применяется не только для уточненной диагностики неоплазм, но и во вспомогательных целях — подборе пар донор—реципиент при трансплантации органов и тканей, детекции сопутствующих инфекционных патологий и др. В отличие от саузерн-блоттинга ПЦР менее пригодна для оценки макроструктуры гена, но является уникальным подходом к детальному анализу отдельных его фрагментов. Идея ПЦР заключается в специфическом синтезе *in vitro* коротких нуклеотидных последовательностей, необходимых для последующего изучения. Для проведения ПЦР нужны пара олигонуклеотидов (праймеров), соответствующих границам исследуемого фрагмента, и фермент ДНК-полимеразы. В определенных условиях праймеры способны распознавать гомологичные последовательности в денатурированной ДНК, гибридизоваться с ними и служить затравкой для ферментативного синтеза копий участка изучаемого гена. Таким образом, каждый цикл синтеза удваивает копию фрагмента-мишени, т. е. количество продукта (амплификата) в процессе ПЦР, нарастает в геометрической прогрессии. Чувствительность ПЦР не имеет аналогов: 25—35 циклов реакции достаточно для получения «видимых» количеств амплификата из единичной клетки. После *in vitro* амплификации ПЦР-продукт подвергается различным методам анализа в зависимости от цели исследования. В частности, методом ПЦР можно выявить наличие специфической генной перестройки; установить присутствие в исследуемом материале практически любого инфекционного агента; определить аллельную специфичность какого-либо локуса; детектировать увеличение числа копий изучаемого генетического элемента (этот *in vivo* феномен также принято называть амплификацией).

Главное преимущество ПЦР — ее уникальная чувствительность. Поэтому данная реакция позволяет проводить не только диагностику, но и мониторинг эффективности лечения различных патологических процессов. ПЦР относительно проста. Главное препятствие к ее применению — не стоимость самой реакции, измеряемая десятками долларов, а необходимость высочайшей культуры организации и исполнения данной методики. При несоблюдении стандартов метод очень часто дает ложноположительные результаты. Ложноотрицательные результаты встречаются реже, хотя их появление также связано преимущественно с субъективными ошибками. Поэтому абсолютные рекомендации по применению ПЦР дать сложно — многое зависит от качества работы доступных ПЦР-лабораторий.

Исследования на уровне РНК представляют собой очень сложную задачу. Затруднения связаны с необычно высокой стойкостью внутриклеточных РНК-аз, т. е. ферментов, гидролизующих рибонуклеиновые кислоты, — в частности, активные РНК-азы табака обнаруживаются... в пепле сигареты. Как следствие, даже исследовательские лаборатории зачастую избегают экспериментов, требующих получения интактной РНК. Тем не менее в ряде клинических ситуаций анализ РНК представляется крайне необходимым. Например, работа с транскриптами требуется для эффективного выявления генных перестроек. Действительно, транскрипты не содержат интронов, поэтому размер химерного участка, необходимого для анализа, намного меньше на уровне РНК, чем на уровне ДНК. Небольшой размер позволяет выявить РНК-химеру при помощи ПЦР, тогда как детекция транслокации непосредственно на хромосоме требует применения саузерн-блоттинга или цитогенетического исследования, т. е. менее чувствительных методов. Таким образом, для изучения РНК в клинике применяют так называемые RT-PCR (reverse transcription PCR). При этом сначала на матрице РНК синтезируется ее комплементарная ДНК-копия (кДНК) — этот процесс требует присутствия специального фермента, обратной транскриптазы. Второй этап — анализ собственно кДНК — практически не отличается от традиционной ПЦР. Другие методы исследования РНК (Northern-блот, dot-блот, гибридизация РНК *in situ* и т. д.) в клинических целях практически не применяются.

Для исследования белка используются иммуногистохимический анализ и тест на укороченный белок (protein truncation test). *Иммуногистохимия* представляет собой окраску белка в гистологическом препарате при помощи антител. Она позволяет оценить количество продукта гена, а также его внутриклеточную локализацию. К преимуществам данного метода следует отнести относительную простоту и чувствительность; к недостаткам — полуколичественный характер и высокий риск получения неспецифических результатов. *Тест на укороченный белок* появился совсем недавно. Его идея заключается в определении размера белка, транслируемого *in vitro* с изолированной от

пациента копии какого-либо гена. Если в гене содержится микромутация, приводящая к образованию стоп-кодона, этот метод оказывается намного проще, чем традиционное секвенирование (определение нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК). Поиски микромутаций наиболее оправданы при диагностике наследственных раковых синдромов.

Молекулярно-биологические методы в детской онкологической клинике. *Нейробластома* является не только самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей, но и первым примером внедрения молекулярной онкологии в клиническую практику. Еще в середине 80-х гг. было установлено, что присутствие экстракопий онкогена N-MYC, приводящее к накоплению его продукта в клетках неоплазмы, свидетельствует о плохом прогнозе заболевания. На основании тестов, свидетельствующих об активации гена N-MYC, многие врачи рискуют назначать более агрессивную цитостатическую терапию, чем требуется по результатам традиционного клинического исследования. Повреждения гена N-MYC можно выявить и на уровне ДНК (Southern-блот или ПЦР), и на уровне белка (иммуногистохимия).

Наследственные опухоли у детей. Причиной семейных раковых синдромов является наследование специфической мутации, чаще всего в супрессорном гене. Присутствие одного из критических генетических повреждений во всех клетках организма снижает на 1 единицу количество соматических мутаций, необходимое для формирования опухоли. За счет этого резко увеличивается вероятность возникновения новообразований, поэтому многие из них появляются уже в детском возрасте. Классические примеры детских наследственных опухолей — ретинобластома и опухоль Вилмса.

Ретинобластома — поражение сетчатки. Данная опухоль может возникнуть лишь в возрасте до 5 лет, так как позднее клетки ретины подвергаются терминальной дифференцировке и перестают делиться. Основной причиной развития ретинобластомы является повреждение гена RB-1, расположенного на длинном плече хромосомы 13.

Опухоль Вилмса, так же как и ретинобластома, зачастую характеризуется билатеральностью процесса. Соответствующий ген, WT-1, локализуется на коротком плече хромосомы 11.

Детекция зародышевых мутаций в генах семейных опухолей у детей наиболее желательна в случаях монолатерального поражения. Если специфическое генетическое повреждение обнаружено, то риск развития неоплазмы на противоположной стороне составляет до 50—80%; более того, подобные пациенты имеют повышенную вероятность заболеть новообразованиями других органов. Поэтому положительный ответ лабораторного теста свидетельствует о чрезвычайной необходимости ограничить контакт с канцерогенами, а также производить регулярные и прицельные клинические обследования на предмет ранней диагностики онкопатологии.

Другим аспектом лабораторной диагностики при подозрении на наследственный рак у детей является обязательное обследование генома родителей. Если мутация соответствующего гена обнаружена у матери или отца больного ребенка, то шанс унаследования поврежденного аллеля его братьями и сестрами составляет 50%; по-видимому, в данной ситуации оправдана пренатальная диагностика, сопровождающаяся решительными мерами в случае обнаружения мутации у плода.

Зародышевые мутации при семейных новообразованиях у детей зачастую настолько велики, что могут быть выявлены цитогенетиком. В случае отрицательного результата исследования кариотипа целесообразно попробовать анализ соответствующей области генома при помощи *саузерн-блоттинга*. Иногда причина инактивации антионкогена — микромутация, приводящая к образованию стоп-кодона внутри гена. Подобное событие можно выявить либо при помощи ПЦР, сопровождающейся *секвенированием*, либо посредством *protein truncation test*.

Опухоли гемопоэтического происхождения характеризуются на молекулярно-генетическом уровне присутствием специфических транслокаций. Выявление подобных перестроек имеет существенное значение, так как позволяет производить дифференциальную диагностику данной группы заболеваний и планировать адекватное лечение. Если транслокация обнаружена, то она является оптимальным маркером для мониторинга злокачественного клона в процессе лечения и раннего прогнозирования рецидива. Для детекции таких аномалий зачастую достаточно кариотипирования; ПЦР также является методом выбора, так как позволяет выявить те перестройки, которые не обнаруживаются цитогенетическим исследованием. Однако на этапе мониторинга пациента, особенно в стадии ремиссии, удовлетворительную чувствительность дает лишь ПЦР.

Роль молекулярно-генетических методов наиболее наглядно выражена в том случае, если врачи решились на лечение при помощи пересадки костного мозга. В подобной ситуации участие молекулярной медицины не ограничивается характеристикой трансформированных клеток, но и распространяется на другие важные мероприятия. В частности, генетики осуществляют подбор оптимального донора. Этот процесс включает в себя определение HLA генотипа. Антигены HLA I класса чаще типизируются иммунологами при помощи аллель-специфических антител; однако эффективное типирование HLA антигенов II класса требует привлечения молекулярных биологов, использующих *саузерн-блоттинг* или ПЦР. На посттрансплантационном этапе, помимо мониторинга злокачественного и трансплантированного клонов, ПЦР лаборатория осуществляет диагностику оппортунистических инфекций — прежде всего, цитомегаловирусной патологии.

В заключение следует отметить еще одно достижение молекулярной онкогематологии, а именно: открытие причин феномена множе-

ственной лекарственной устойчивости. Последний связан с амплификацией и/или повышенной экспрессией генов MDR-1 или Pgp. В процессе цитостатической терапии может происходить быстрая селекция злокачественных клеток, получивших вследствие соматической мутации подобные свойства, и тогда химиопрепарат неожиданно теряет свой эффект. Идентификация таких нарушений посредством саузерн-блоттинга, количественной ПЦР или иммуногистохимического анализа позволяет своевременно модифицировать терапевтический протокол за счет включения специальных лекарств-сенситизаторов.

Как видно из вышеизложенного, долгожданный переход молекулярной онкологии из чисто теоретической науки в фундаментально-прикладную дисциплину уже произошел, причем клиника детской онкопатологии оказалась в лидерах испытаний непривычных генетических методов. Перечисленные выше новшества пока затрагивают лишь самые оснащенные стационары. По-видимому, в ближайшее десятилетие произойдет не только расширение спектра применяемых тестов, но и повышение их доступности.

ИНФОРМАЦИЯ О ДИАГНОЗЕ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

Родители. Когда диагноз злокачественного заболевания установлен, нужно информировать об этом родителей ребенка. Это необходимая, но очень нелегкая задача. Способ, которым родителям сообщается об опасном для жизни заболевании их ребенка, может воздействовать на них таким образом, что вызовет дополнительный и ненужный стресс. Нужно понимать, что заболевание ребенка обязательно коснется всех членов семьи.

Родители очень отчетливо помнят ситуацию, в которой им сообщили о жизненно опасном заболевании их ребенка. Поэтому беседа с родителями должна быть планируемым событием, когда родители будут готовы к получению информации. Беседа должна происходить в отдельной комнате, без посторонних и без отвлечений на другие предметы. Беседовать лучше с обоими родителями одновременно, чтобы они оба получили одинаковую информацию непосредственно от врача, а не в пересказе, нередко извращенном. Важно, чтобы с этой первой беседы возникли доверительные отношения с врачом, которые помогут в дальнейшем длительном лечении ребенка. Беседа должна быть максимально откровенной, особенно при обсуждении вариантов прогноза. Предлагаемая информация должна быть честной и содержать положительную поддержку, но без нереальных обещаний. Роди-

тели должны понять серьезность ситуации, получить информацию о предполагаемом лечении, в том числе о возможных серьезных осложнениях. Последующие беседы с родителями лучше проводить по их письменным конкретным вопросам.

Индивидуальное восприятие диагноза «рак» зависит от возраста, общего развития, образования, культуры, экономического положения. Конкретная семья — это всегда особая ситуация, и первая беседа такого рода должна планироваться и проводиться строго индивидуально.

Чаще всего первая реакция родителей на диагноз злокачественной опухоли у их ребенка — сильные эмоции: шок, страх, неверие, гнев, чувство вины, депрессия или апатия. Родители понимают, что в семью неожиданно пришло горе. Чувство неверия, возникающее у родителей, — это нормальная реакция на столь неожиданное событие. Население в широком смысле практически ничего не знает о детских опухолях и об их курьезности. В нашей стране диагноз «рак» часто приравнивают к смертному приговору.

Родители часто спрашивают себя и окружающих: «не виноваты ли мы, не могли ли мы это предотвратить?», «что мы делали не так или чего мы не делали, ведь рак не мог возникнуть без причины?!». Родители могут винить себя или друг друга в каких-то оплошностях. Их нужно успокоить и объяснить, что причина опухоли не в них.

Следующая типичная стадия реакции родителей на болезнь — так называемое «отрезвление», когда родители активно пытаются получить максимально подробную информацию о заболевании, о состоянии ребенка, о существующих методах лечения. К сожалению, на этом этапе нередки метания родителей в сторону «нетрадиционной медицины», представители которой не скупятся на радужные обещания, на что уходит драгоценное время, и, если не удастся убедить родителей в необходимости немедленного «традиционного» лечения, ребенок может погибнуть от прогрессирования заболевания. К счастью, таких примеров немного, но этот момент надо учитывать при беседах с родителями. Позднее, когда родители узнают все больше и больше о болезни, о методах ее лечения, чем глубже они погружаются в необходимый уход, жизнь семьи постепенно возвращается в нормальное русло, семья адаптируется к случившемуся, и родители должны стать союзниками медперсонала отделения, где лечится ребенок, в совместной борьбе с болезнью.

Ребенок. Детское восприятие любой болезни определяется возрастом, уровнем развития и предшествующим опытом общения с медиками. Малыши не знают ничего о злокачественных опухолях, не имеют этой психологической нагрузки, однако условия стационара, необходимые болезненные процедуры, необычные, порой пугающие, условия ряда обследований могут вызвать стресс, который выражается в «обратном развитии»: ребенок может отказываться от отработанных привычек — проситься в туалет, говорить, может отказываться от

привычных игр. Иногда это настолько сильное эмоциональное потрясение, что ребенок может постоянно находиться в состоянии возбуждения и раздражения.

Старшему ребенку следует максимально доступно изложить информацию о заболевании, о необходимости лечения и о том, в каком виде это будет происходить. Эти сведения каждому ребенку должны быть поданы на языке, соответствующем его уровню развития. В нашей стране до сих пор часто стремятся скрывать диагноз злокачественной опухоли от больного, но в действительности невозможно полностью скрыть характер заболевания от ребенка. Вся обстановка специализированного отделения будет указывать на неординарность болезни. Отсутствие правдивой информации может принести гораздо больший вред впечатлительному ребенку, который может представить, что его болезнь вообще неизлечима. Он сравнивает собственные ощущения с симптомами соседа по палате, ловит обрывки фраз и ставит себе диагнозы, как правило, неверные. Врачам хорошо известно, что старшие дети и особенно подростки хорошо информированы о своем заболевании и они прекрасно чувствуют ложь в словах взрослых, что подрывает их доверие к ним и в конечном итоге отрицательно скажется на процессе лечения.

Общение взрослых (медперсонала и родственников) с ребенком на тему его болезни должно быть достаточно оптимистично и обнадеживающе, чтобы ребенок смог подавить свой страх и чувствовать опору и заботу со стороны взрослых. В самом деле, дети чаще легче родителей адаптируются к «плохому» диагнозу, поскольку у них еще отсутствуют мощные предубеждения по отношению к диагнозу и курабельности опухоли. Постоянно поддерживаемый положительный эмоциональный фон — столь же необходимый компонент лечения, как и все остальное.

К сожалению, в штатном расписании онкологических отделений нашей страны не предусмотрены психологи и социальные работники (как эта специальность называется в клиниках европейских стран), которые профессионально могут и должны помогать ребенку и его родителям в трудных ситуациях, возникающих в процессе лечения. Поэтому вся психологическая нагрузка по контактам с родственниками больного целиком ложится на лечащего врача. От его такта и умения общения с семьей больного ребенка в критической ситуации во многом зависит степень контакта и доверия членов семьи ко всему процессу лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Имянитов Е. Н., Князев П. Г. Роль антионкогенов в опухолевом процессе// Эксперим. онкол.— 1992.— № 5.— С. 3—17.
- Имянитов Е. Н., Комогзов И. В., Лыщев А. А., Того А. В. Молекулярная и клиническая онкология: точки соприкосновения// Эксперим. онкол.— 1993.— № 5.— С. 3—8.

- Имянитов Е. Н., Калиновский В. П., Князев П. Г. и др. Молекулярная генетика опухолей человека // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 95—101.
- Мошкалов А. В., Имянитов Е. Н., Лыцев А. А. и др. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в клинике кожных и венерических болезней // *Журн. дерматовенерол. и косметол.* — 1996. — № 1. — С. 88—94.
- Поллак Дж., Ван Норден С. Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы. — М.: Мир, 1987.
- Berman E. Recent advances in the treatment of acute leukemia // *Curr. Opin. Hematol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 256—260.
- Caldas C., Ponder B. A. J. Cancer genes and molecular oncology in the clinic // *Lancet.* — 1997. — V. 349 (Suppl. II). — P. 16—18.
- Grundy P., Coppes M. An overview of the clinical and molecular genetics of Wilms' tumor // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 394—397.
- Knudson A. G. Jr. Hereditary cancers disclose a class of cancer genes // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 1888—1891.
- Lebovitz R. M., Albrecht S. Molecular biology in the diagnosis and prognosis of solid and lymphoid tumors // *Cancer Investig.* — 1992. — Vol. 10. — P. 399—416.
- Ling V. Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 40 (Suppl.). — P. S3—S8.
- Little M., Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations // *Hum. Mutat.* — 1997. — Vol. 9. — P. 209—225.
- McKenzie S. J. Diagnostic utility of oncogenes and their products in human cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991. — Vol. 1072. — P. 193—214.
- McPherson M. J., Quirke P., Taylor G. R. (eds.) PCR. A Practical approach. — IRL press, 1992.
- Ponder B. A. J. Familial cancer: opportunities for clinical practice and research // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 13. — P. 463—473.
- Ramani P., Shipley J. Recent advances in the diagnosis, prognosis and classification of childhood solid tumours // *Br. Med. Bull.* — 1996. — Vol. 52. — P. 724—741.
- Rodriguez E., Sreekantaiah C., Chaganti R. S. K. Genetic changes in epithelial solid neoplasia // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 3398—3406.
- Roest P. A., Roberts R. G., Sugino S. et al. Protein truncation test (PTT) for rapid detection of translation-terminating mutations // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2. — P. 1719—1721.
- Rothberg P. G., Gamis A. S., Baker D. Use of DNA polymorphisms to monitor engraftment after allogeneic bone marrow transplantation // *Clin. Lab. Med.* — 1997. — Vol. 17. — P. 109—118.
- Rubnitz J. E., Crist W. M. Molecular genetics of childhood cancer: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Paediatrics.* — 1997. — Vol. 100. — P. 101—108.
- Rubnitz J. E., Pui C. H. Recent advances in the biology and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Curr. Opin. Hematol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 233—241.
- Quesnel S., Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 44. — P. 791—808.
- Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. — Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- Schwab M., Corvi R., Amler L. C. N-MYC oncogene amplification: a consequence of genomic instability in human neuroblastoma // *Neuroscientist.* — 1995. — Vol. 1. — P. 277—285.

- Yandell D. W., Poremba C.* Genetics of retinoblastoma: implications for other human cancers// *Med. Pediatr. Oncol. (Suppl.)*.— 1996.— Vol. 1.— P. 25—28.
- Chadburn A., Knowles D. M.* Paraffin-resistant antigens detectable by antibodies L26 and polyclonal CD3 predict the B- or T-cell lineage of 95% of diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas// *Am. J. Clin. Path.*— 1994.— Vol. 102.— P. 284—291.
- Jones T. J., Coad N. A. G., Muir K. R., Parkes S. E., Evans C. D., Mann J. R.* Immunophenotypic analysis of childhood Burkitt's lymphoma in West Midlands 1957—1986// *J. Clin. Path.*— 1995.— Vol. 48.— P. 22—25.
- Kurtin P. J., Roche P. C.* Immunoperoxidase staining of non-Hodgkin's lymphomas for T-cell lineage associated antigens in paraffin sections. Comparison of the performance characteristics of four commercially available antibody preparations// *Am. J. Surg. Path.*— 1993.— Vol. 17.— P. 898—904.
- Perkins S. L., Kjeldberg C. R.* Immunophenotyping of lymphomas and leukemias in paraffin-embedded tissues// *Am. J. Clin. Path.*— 1993.— Vol. 99.— P. 362—373.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

В лечении детей с онкологической патологией используются все три известных метода лечения опухолей. Исторически первым методом лечения опухоли был хирургический. Если удавалось радикально удалить солидную опухоль до возникновения метастазов, это спасало больным жизнь. В 1950-е годы появилась возможность использовать рентгеновские лучи с лечебной целью, позже в практику радиологов вошли аппараты высокой энергии с большой проникающей способностью излучения, что позволяло более эффективно использовать лучевую терапию. Позже всех в практику онкологов вошла химиотерапия — метод высокоэффективного лечения многих опухолей у взрослых и большинства опухолей у детей. Так, например, при лечении большинства лейкозий и лимфом используется только химиотерапия, а лучевая терапия и оперативный метод используются крайне редко, в исключительных случаях. А при лечении опухолей головного мозга основной метод — хирургический, где главный фактор прогноза — степень радикальности операции. Хотя без адекватно проведенной лучевой терапии даже в случае тотального удаления злокачественной опухоли головного мозга трудно говорить об излечении этих больных. Без радикального удаления опухоли невозможно вылечить больного с остеогенной саркомой или с опухолью Вилмса, но нужно иметь в виду, что в лечении этих опухолей химиотерапии принадлежит второе по значимости место, что часто дает возможность произвести радикальную операцию, максимально щадящую для организма.

Современное лечение злокачественных опухолей — это программное, протокольное лечение, разработанное на основе знаний особенностей биологического поведения опухолей, фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов, принципов комбинации различных терапевтических методов, их последовательности и последствий. Работа по усовершенствованию протоколов лечения идет непрерывно во всех экономически развитых странах, в различных кооперативных группах (*SIOP* — международное общество детских онкологов, *BFM* — Германия, Австрия, *SFOP* — общество детских онкологов

Франции, POG — детская онкологическая группа и CCSG — кооперативная группа по изучению детского рака в США и другие), вследствие чего достигнуты столь впечатляющие результаты лечения большинства детей с онкологической патологией.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Термин **химиотерапия (ХТ)** означает использование цитотоксических агентов, т. е. лекарств, токсичных для клеток. Химиотерапевтические средства назначаются или по одному — режим **монокимиотерапии**, или в комбинациях — **полихимиотерапия**. Эти медикаменты могут использоваться или как единственный метод лечения злокачественных опухолей, или в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии (хирургическим и лучевой терапией).

Назначение химиотерапии требует от врача и всего медперсонала знаний по механизму действия цитостатиков, правил их хранения и применения, а также знаний о непосредственных, отсроченных и отдаленных последствиях их использования. Врач обязан информировать больного и его родителей обо всех возможных осложнениях применения того или иного цитостатика.

Расчет доз химиопрепаратов производится не на килограмм массы тела, как это принято в общей педиатрии, а на квадратный метр поверхности (m^2), что для цитостатиков является более адекватным.

Клеточный цикл. Знание нормального клеточного цикла необходимо для понимания механизма действия различных цитостатиков. Клеточный цикл состоит из пяти периодов (рис. 3.1): G_0 — неактивная фаза отдыха клетки. Цикл начинается с периода G_1 (постмитотический период), когда происходит подготовка к производству ДНК, в период S-фазы (фазы синтеза) происходит удвоение количества ДНК для того, чтобы в фазу М (митоза) образовались две дочерние клетки, идентичные родительской. G_2 — премитотический период, в который происходит синтез белка и РНК.

Число опухолевых клеток, находящихся в фазе G_0 , может быть значительным фактором для возникновения рецидива, поскольку практически все химиотерапевтические агенты действуют только на фазы «работающей» клетки. Клетки в фазе покоя нечувствительны к ХТ. Таким образом, может формироваться первичная резистентность опухоли к ХТ. Чем более интенсивно клетки «работают», т. е. делятся, тем более они будут чувствительны к ХТ, при этом абсолютно неважно, злокачественные это клетки или нормальные.

Опухолевые клетки могут отклоняться от течения нормального клеточного цикла, делясь не на две дочерние клетки, а образуя большее

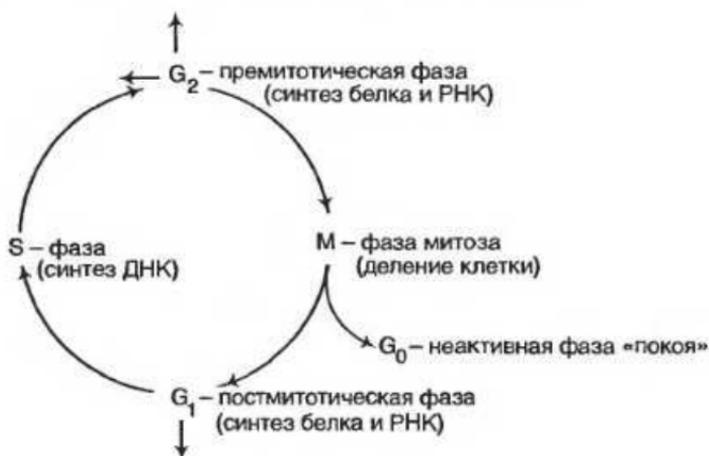


Рис. 3.1. Клеточный цикл



Рис. 3.2. Эволюция покоящейся стволовой клетки в норме

количество дочерних клеток, либо формируя аномальные хромосомные наборы. Кроме того, опухолевые клетки не реагируют на влияние рост-ингибирующих факторов, которые регулируют пролиферацию нормальных клеток. На рис. 3.2 показана нормальная эволюция покоящейся стволовой клетки от фазы покоя через активный

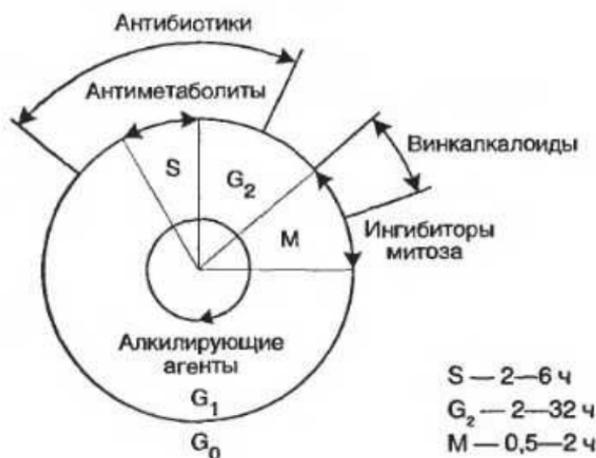


Рис. 3.3. Точки приложения некоторых цитостатиков

клеточный цикл до следующей фазы покоя, во время которой могут происходить процессы созревания или дифференцировки клетки.

Клетки костного мозга и ЖКТ практически непрерывно пролиферируют и поэтому подвергаются отрицательным эффектам ХТ намного больше, чем другие ткани. Токсический эффект ХТ на эти две ткани — может быть, главный лимитирующий фактор переносимости ХТ.

Химиопрепараты, используемые в онкопедиатрии. Химиопрепараты могут быть разделены на три категории:

1. Препараты, действующие на определенных фазах клеточного цикла.
2. Препараты, действующие на все фазы клеточного цикла.
3. Препараты, имеющие другой механизм действия (не на уровне клеточного цикла).

Цель ХТ — разрушить все опухолевые клетки, поэтому обычно назначается комбинация препаратов с различным механизмом действия, работающих как на уровне клеточного цикла, так и вне его для достижения потенциально оптимального эффекта.

На рис. 3.3 продемонстрированы точки приложения некоторых цитостатиков. Таким образом, по механизму цитотоксического действия химиопрепараты делятся на ряд групп.

Антиметаболиты. Эти препараты имеют сходство с естественными веществами, участвующими в репликации клеток. Их механизм действия состоит в конкуренции или блокировании естественных компонентов клеточного цикла.

Метотрексат (МТХ). Синтез пуриновых нуклеотидов, тимидилата и аминокислот серина и метионина зависит от наличия редуцированных фолатов, или тетрагидрофолатов (ФН4). Дигидрофолатредуктаза

(DHFR) — фермент, ответственный за поддержание внутриклеточного FH4. Метотрексат очень сходен по структуре с фолиевой кислотой и является ингибитором DHFR. Присутствие МТХ вызывает аккумуляцию фолата в неактивной окисленной форме, что ведет к клеточной гибели. Существует ряд возможных механизмов клеточной резистентности к МТХ:

1. Амплификация DHFR-гена приводит к увеличению уровня внутриклеточного DHFR, таким образом перекрывается действие МТХ на этот фермент.
2. Специфичность (тропность) DHFR к МТХ может быть снижена путем малейших повреждений в структуре фермента.
3. Нарушение транспорта МТХ в клетку.

Назначение фолиевой кислоты (лейковорина) через 24–36 часов после инфузии МТХ обрывает действие МТХ и позволяет клеткам продолжать нормальное деление. Такая методика позволяет применять очень высокие дозы МТХ при условии адекватной «защиты» клеток. Уровень МТХ в сыворотке крови должен тщательно мониторироваться для того, чтобы регулировать дозу лейковорина. Высокие дозы МТХ используются при лечении ОЛЛ, НХЛ и имеют целью повысить проницаемость МТХ через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. При остеосаркоме использование высоких доз МТХ позволяет повысить концентрацию МТХ в ткани опухоли.

Возможные осложнения: мукозиты; диарея; миелосупрессия; гепатотоксичность; дерматиты; лейкоэнцефалопатии (особенно в сочетании с облучением); нефротоксичность (при высоких дозах).

5-флуороурацил (5-FU). Это вещество требует внутриклеточного превращения в его активные компоненты: флуороуридин трифосфат (FUTR) и 5-флуородеокси-уридилат (5FdUMP). Первый встраивается в ядерную РНК, ингибирует образование РНК и подавляет ее функцию. 5FdUMP связывает фермент тимидилат-синтазу (TS), таким образом ингибируя образование диокситимидин трифосфата (dTTP) — обязательного предшественника ДНК. Устойчивость к нему может развиться в результате отсутствия ферментов, необходимых для активации 5-FU, или вследствие амплификации TS-гена, приводящей к повышенному уровню этого фермента.

Возможные осложнения: мукозиты; диарея; миелосупрессия (слабая).

Цитарабин (цитозин арабинозид, Ага-С) структурно очень схож с природным цитидиновым нуклеозидом, дезоксицитидином. Он метаболизируется внутри клетки до активной формы Ага-СТР и, конкурируя с дезоксицитидин трифосфатом (dCTP), ингибирует ДНК-полимеразу, таким образом препятствуя репликации ДНК. Он также включается в ДНК и подавляет транскрипцию ДНК. Механизмы развития резистентности к цитарабину включают снижение активности

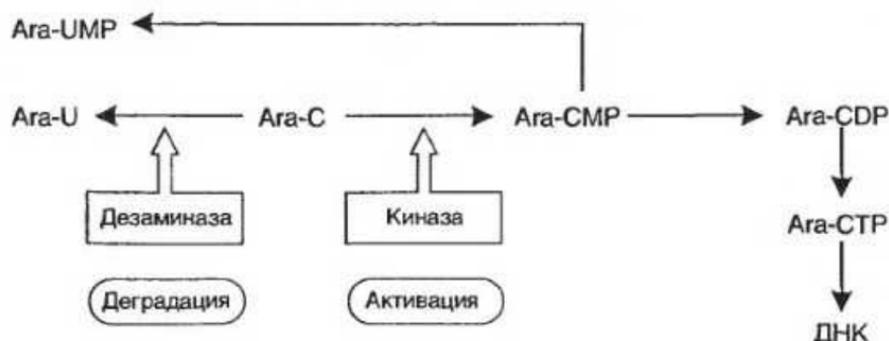


Рис. 3.4. Метаболизм цитарабина (Ara-C).

Ara-C и его метаболит Ara-CMP инактивируются дезаминазой. Серия ферментов-киназ метаболизирует Ara-C через Ara-CMP и Ara-CDP до активного метаболита Ara-CTP

ферментов, повышение внутриклеточного пула dCTP и повышенную способность опухолевых клеток элиминировать Ara-CTP (рис. 3.4).

Возможные осложнения: миелосупрессия; тошнота и рвота (при высоких дозах); энцефалопатии (при высоких дозах); мукозиты (редко); диарея (редко).

6-меркаптопурин (6-MP) и 6-тиогуанин (6-TG). Эти вещества имеют сходство с пуриновыми нуклеотидами гипоксантином и гуанином. После внутриклеточной активации и их превращения в «ложные» нуклеотиды они встраиваются в ДНК, что ведет к ошибкам в репликации ДНК и развитию краевых разрывов, частота которых коррелирует со степенью токсичности препаратов. В клетках, устойчивых к 6-MP, отсутствует активирующий фермент гипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза (HGPRTase). Тиопурин-метилтрансфераза (TPMT) преобразует 6-MP в активную форму. У некоторых больных, особенно часто у мальчиков, имеется повышенный уровень TPMT и, следовательно, количество цитотоксических 6-TG -нуклеотидов у них снижено. И напротив, очень низкий уровень TPMT будет связан с плохой переносимостью 6-MP (рис. 3.5). Аллопуринол, блокируя фермент ксантиноксидазу, повышает токсичность 6-MP.

Возможные осложнения: миелосупрессия; гепатотоксичность.

Алкилирующие агенты. Цитотоксичность алкилирующих агентов связана с их способностью образовывать ковалентные связи с основаниями ДНК. Точный механизм цитотоксического действия пока не установлен, но считается, что это происходит из-за разрывов связей внутри молекулы ДНК, что в конечном итоге вызывает ошибочное считывание ДНК-кода и ингибицию ДНК, РНК и подавление синтеза белка. Активность алкилирующих агентов внутри клеток может быть подавлена путем конъюгации с глутатионом (GSH). Высокое содер-

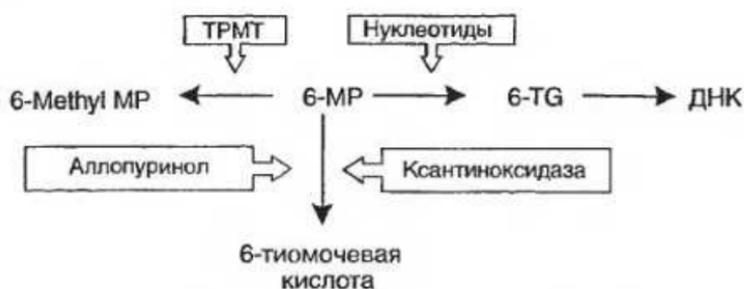


Рис. 3.5. Метаболизм 6-меркаптопурина

жание GSH в ткани опухоли может быть причиной лекарственной резистентности. Другой механизм лекарственной устойчивости — быстрое восстановление повреждений ДНК с помощью восстанавливающих ферментов.

Нитроген мустард (эмбихин). Был первым цитотоксическим агентом, применявшимся в клинике. В настоящее время он редко используется у детей из-за его высокой токсичности.

Циклофосфан. Циклофосфан и его аналог *ифосфамид* активны против очень большого числа солидных опухолей и гематологических злокачественных процессов. Оба они действуют в организме после активизации в печени (рис. 3.6). Ифосфамид имеет меньшую миелотоксичность, чем циклофосфан, поэтому может применяться в больших дозах, но, к сожалению, он высокотоксичен для почечных канальцев, особенно у маленьких детей.

Возможные осложнения циклофосфана: миелосупрессия; алопеция; геморрагический цистит; кардиотоксичность (при высоких дозах); гонадотоксичность; тошнота и рвота.

Возможные осложнения ифосфамида: все осложнения циклофосфана; нейротоксичность; нефротоксичность.

Другие широко используемые алкилирующие агенты — хлорамбуцил, мелфалан, бусульфан.

Нитрозомочевины (CCNU и BCNU) обычно описываются в классе алкилирующих агентов, хотя они отличаются от них механизмом действия. В водном растворе эти медикаменты распадаются на два активных компонента. Первый связывает основания ДНК, а второй связывает глутатион, подавляя восстановление ДНК и взаимодействие с РНК. Эти вещества не имеют перекрестной резистентности с другими алкилирующими агентами, хотя механизм развития резистентности к ним схож с механизмами, описанными выше (в частности, повышение уровня GSH в ткани опухоли). Нитрозомочевины редко используются в педиатрической практике из-за их высокого лейкемогенного

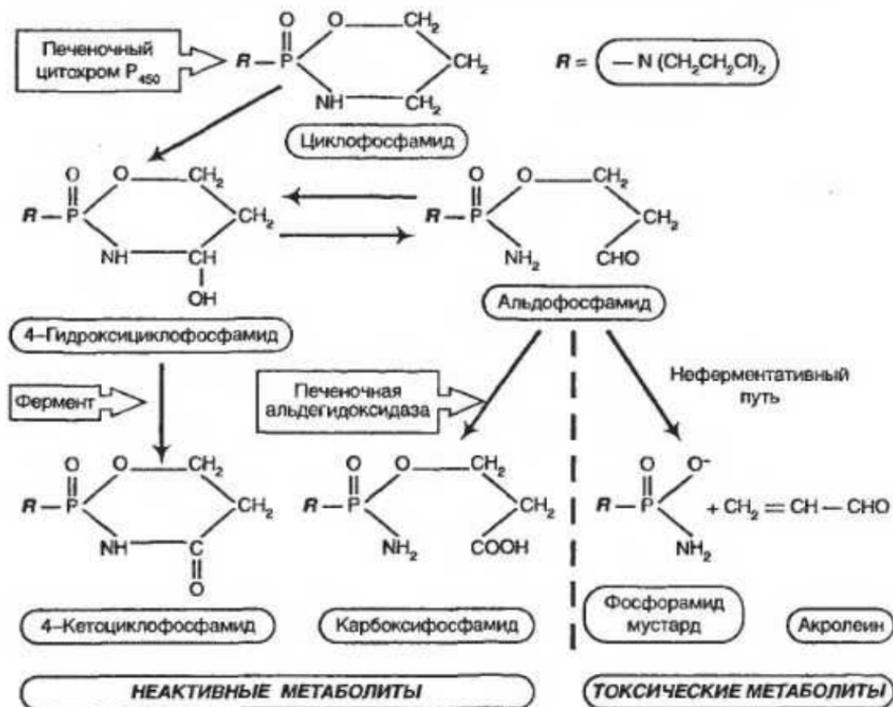


Рис. 3.6. Метаболизм циклофосфамида до его неактивных метаболитов

эффекта. Исключение составляют злокачественные опухоли ЦНС, где их эффективность очень высока благодаря прекрасному проникновению через ГЭБ.

Возможные осложнения: миелосупрессия (отсроченная); интерстициальная пневмония (редко).

Препараты платины. Цисплатин. Цис(11)-платиндиаминдихлорид (цисплатин) — это тетравалентное соединение тяжелого металла платины с двумя хлоридными ионами и двумя аминными группами. Цисплатин способен реагировать с ДНК только после того, когда хотя бы одна хлоридная лиганда замещена водой. Это происходит в среде с низкой концентрацией хлоридов (внутриклеточно или в моче). После замещения обоих ионов хлора образовавшееся соединение вступает во взаимодействие с основаниями ДНК подобно всем алкилирующим агентам, что вызывает изменение конфигурации ДНК и подавление ее синтеза. Препараты платины не обладают перекрестной резистентностью с классическими алкилирующими агентами или с препаратами нитрозомочевины. Некоторые клеточные линии, резистентные к препаратам платины, слабо образуют перекрестные звенья

с ДНК, что указывает либо на слабый захват медикамента, повреждение процесса активации или быстрое восстановление повреждений ДНК. Факторы, лимитирующие дозу цисплатина, — это его токсическое действие на клубочковую фильтрацию в почках и ототоксичность (потеря высоких тонов). Пролонгированием инфузии цисплатина в течение 3–5 дней можно снизить его токсические осложнения.

Возможные осложнения: нефротоксичность; электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокальциемия); ототоксичность; тошнота и рвота; алопеция; миелосупрессия.

Карбоплатин. Цис-диамино-1,1-циклобутандикарбоксилатоплатин 11 — аналог цисплатина, который структурно с ним схож, но ионы хлора замещены лигандами дикарбоксильных хелатов. Как было показано, этот медикамент столь же эффективен, как и цисплатин при ряде злокачественных опухолей, но значительно менее токсичен за исключением более токсичного влияния на костный мозг. Механизм его действия аналогичен действию цисплатина и отличается только по кинетике его взаимодействия с ДНК.

Возможные осложнения: миелосупрессия (значительнее, чем у цисплатина); тошнота и рвота; нефротоксичность (менее выраженная, чем у цисплатина).

Винкалкалоиды. *Винкристин, винбластин, виндезин* — это природные продукты, полученные из растения *Vinca rosea*. Их механизм действия реализуется способностью связывать тубулин. Этот белок, обнаруженный в цитоплазме всех клеток, играет важную роль в поддержании скелета клетки и образовании митотического веретена, вдоль которого хромосомы мигрируют во время митоза. Таким образом, винкалкалоиды тормозят образование митотического веретена во время клеточного деления и блокируют клетки в метафазе митоза. Комплекс винка-тубулин является более стабильным в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях, и он обладает некоторой избирательностью в отношении злокачественных клеток. Мутации в структуре тубулина могут приводить к повреждению связей с алкалоидами, что, в свою очередь, обуславливает лекарственную резистентность. Самый широко используемый из этой группы — *винкристин* с классическим режимом введения один раз в неделю. Одним из самых неприятных осложнений его является торможение кишечной перистальтики с возникновением упорных запоров вплоть до кишечной непроходимости (паралитический илеус). Стимуляция кишечной перистальтики (например, лактулозой) может предотвратить это серьезное осложнение. Другие проявления нейропатии при применении винкрестина не столь опасны: выпадение сухожильных рефлексов, слабость при ходьбе, чувство «бегания мурашек» и другие парестезии. Если проявления периферической нейропатии выражены в большой степени, введение препарата необходимо прекратить до купирования симптомов, которые всегда обратимы. *Винбластин* менее нейротоксичен, но в отличие от

винкристина может вызывать миелосупрессию. Первичная резистентность к винкалкалоидам, возможно, возникает при снижении внутриклеточной аккумуляции медикамента. Это происходит благодаря повышенному выведению препарата в результате экспрессии гена, кодирующего Р-гликопротеиновый насос в клеточной мембране.

Вообще говоря, это один из механизмов множественной лекарственной резистентности (multidrug resistance — MDR), благодаря которому опухолевые клетки устойчивы к действию различных по структуре и механизму действия препаратов иногда и без предшествующего контакта с этими медикаментами. Например, даунорубин, доксорубин, этопозид, винкристин и амсакрин. Ген, кодирующий Р-гликопротеиновый насос (MDR1 ген), экспрессируется на некоторых клеточных линиях и опухолях. Существует ряд препаратов, инактивирующих MDR *in vitro*, как, например, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, перксилен) и ингибиторы кальмодулина (перфеназин и циклоспорин А). В настоящее время в ряде стран проходят клинические исследования по определению эффективности этих препаратов для преодоления резистентности *in vivo*.

Другие возможные осложнения винкалкалоидов — некрозы (при экстравазальном попадании).

Эпиподофиллотоксины. Известны два используемых в клинике препарата этой группы — *этопозид* (VP-16, вепезид) и *тенипозид* (VM-26). Это синтетические дериваты подофиллотоксина, экстракта растения мандрагоры. Главная мишень обоих препаратов — клеточная ДНК и внутриядерный фермент топоизомераза II. Этот фермент образует мостики через разрывы двойной нити ДНК, что делает возможным пассаж комплементарной нити. Ингибиторы топоизомеразы II стабилизируют компактный комплекс ДНК-белок, что блокирует нормальный процесс превращений ДНК. Устойчивость к эпиподофиллотоксинам многофакторна. Ее возможные механизмы:

- 1) изменение фермента под действием мутации;
- 2) повышенная способность ДНК к восстановлению;
- 3) сниженная аккумуляция препарата из-за повышенного выведения его из клетки.

Возможные осложнения: псевдоаллергические реакции с клиникой шока (падение АД, аритмии); миелосупрессия; мукозиты; алопеция.

Противоопухолевые антибиотики. Эти вещества были выделены из бактерий или грибов и имеют как противоопухолевую, так и антибактериальную активность. Некоторые антибиотики были синтезированы по аналогии с природными. Эта группа поэтому содержит вещества с различными механизмами действия.

Антрациклины. Даунорубин (рубомицин) и доксорубин (адрибластин) — самые используемые антрациклины. К этой группе также

относятся эпирубицин, идарубицин и митоксантрон. Эти вещества имеют характерную структуру из антрациклинового кольца и аминосохара. Это кольцо позволяет молекулам антрациклинов самостоятельно взаимодействовать с ДНК, т. е. встраиваться в спираль ДНК. Существует несколько версий о механизме действия антрациклинов. Есть данные об их взаимодействии с топоизомеразой II в некоторых клеточных линиях; они также способны образовывать свободные радикалы, которые непосредственно повреждают ткани. Для их действия необходимо наличие свободного железа, в присутствии которого антрациклины осуществляют свое повреждающее действие. Механизм их токсического (кардиотоксичность) действия идентичен. В большинстве случаев кумулятивная доза в 350–400 мг/м² может считаться безопасной, хотя детальные эхокардиографические исследования могут регистрировать аномалии и при более низких дозах. Пролонгирование инфузии антрациклинов способно существенно снизить риск кардиотоксичности. Механизм резистентности к антрациклинам связан с экспрессией Р-гликопротеина. Р-гликопротеин-негативные опухоли, как правило, чувствительны к ним. Повышенная нейтрализация антрациклин-индуцированных свободных радикалов глутатионовой системой также способствует устойчивости к ним.

Другие возможные осложнения: миелосупрессия; мукозиты; алопеция; диарея; гепатотоксичность; тошнота и рвота; некрозы (при попадании под кожу); аллергические реакции (у митоксантрона).

Блеомицин. Это вещество является смесью низкомолекулярных гликопептидов, полученных из грибов. Их токсичность связана со способностью связывать и разрушать ДНК. Описанная токсичность по отношению к легочной ткани (развитие фиброза) привело к менее частому использованию блеомицина у детей. Наркоз с кислородом повышает токсичность блеомицина, и нужно избегать поднаркозных процедур, особенно у детей грудного возраста, при использовании блеомицина. Резистентность к блеомицину связана с быстрым восстановлением ДНК и также с действием внутриклеточных ферментов, инактивирующих блеомицин.

Другие возможные осложнения: лихорадка (до 39–40° в течение 3–6 ч после введения); аллергические реакции; алопеция; гиперпигментация кожи.

Актиномицин-Д. Это вещество состоит из двух идентичных циклических полипептидов, связанных с феноксазоновым кольцом. После включения кольцевой структуры в спираль ДНК полипептидные цепи блокируют синтез ДНК и РНК. Актиномицин-Д, как и антрациклины, может потенцировать радиационную токсичность, поэтому при одновременном применении лучевой терапии использование этих антибиотиков должно быть исключено из схем полихимиотерапии. При применении их сразу после лучевой терапии может возникать кожная

реакция («воспоминание об облучении») в виде эритемы или десквамации кожи в местах облучения.

Другие возможные осложнения: некроз (при экстравазальном попадании); мукозиты; тошнота и рвота; миелосупрессия; алопеция; диарея.

Цитостатики с иными механизмами действия.

Дакарбазин (DTIC). Антимитотическая активность этого синтетического вещества была обнаружена случайно. Он действует подобно алкилирующим агентам после метаболической активации. Дополнительно один из его активных метаболитов подавляет включение пуриновых нуклеотидов в ДНК.

Возможные осложнения: тошнота и рвота; миелосупрессия; мукозиты; флебиты; гриппоподобный синдром.

Прокарбазин (натулан). Это вещество было открыто во время поиска новых ингибиторов моноаминоксидазы. Точный его механизм действия неясен, предполагается, что он вовлекается в процесс алкализации после микросомальной метаболической активации.

Возможные осложнения: миелосупрессия; стерильность у мальчиков; тошнота и рвота; диарея (редко); аллергические реакции.

Амсакрин (тАМSA). Это вещество было первым, чей механизм действия был связан с топоизомеразой. Он образует компактный комплекс с ДНК и топоизомеразой и предотвращает разрывы ДНК. Резистентность к медикаменту связана с повреждением топоизомеразы II, которая не может более склеивать ДНК в присутствии амсакринина.

Возможные осложнения: миелосупрессия; мукозиты; диарея; флебиты.

L-аспарагиназа. Это вещество имеет уникальный противоопухолевый механизм действия. L-аспарагин — одна из заменимых аминокислот, которая синтезируется посредством трансаминизации L-аспартаевой кислоты ферментом L-аспарагин-синтетазой. Некоторые злокачественные клетки не способны синтезировать аспарагин и получают аспарагин из других участков организма. L-аспарагиназа конвертирует аспарагин до аспартаевой кислоты и аммония, таким образом лишая опухолевые клетки необходимого питания. Ее противоопухолевый эффект связан с уменьшением циркулирующего количества L-аспарагина, тогда как резистентность к L-аспарагиназе связана с повышением активности L-аспарагин-синтетазы. Редким, но серьезным осложнением после применения L-аспарагиназы может быть панкреатит, поэтому при болях в животе необходимо контролировать уровень амилазы. Коагуляционные расстройства — тоже нередкое осложнение этого препарата, поэтому при лечении L-аспарагиназой необходимо часто контролировать систему свертывания.

Другие возможные осложнения: аллергические реакции (до анафилактического шока); тошнота и рвота; гепатотоксичность; неврологические осложнения (сонливость, сомноленция).

Гидроксиметевина (Литалир) — аналог мочевины. Ее действие основано на подавлении системы фермента рибонуклеотид-редуктазы, что блокирует синтез ДНК. Это один из специфичных для S-фазы клеточного цикла цитостатик.

Возможные осложнения: анорексия; пигментация и изменения ногтей; мукозиты (редко).

Кортикостероиды. Использование кортикостероидов в детской онкологии преследует многие цели: симптоматические и патогенетические при ряде патологических состояний, а также в качестве цитостатиков, особенно при злокачественных процессах гемопозитической системы. Механизм их цитостатического действия до конца неясен, но считается, что в процессе их работы участвуют глюкокортикоидные рецепторы опухолевых клеток.

Возможные осложнения: боли в желудке; язвы желудка и 12-перстной кишки; синдром экзогенного гиперкортицизма (лунообразное лицо, стрии, прибавка веса); повышение АД; гипергликемия; остеопорозы; нарушение водно-минерального обмена; неврологические осложнения (психозы).

Назначение химиотерапии. Использование ХТ в клинических условиях должно проводиться только в специализированных отделениях обученным персоналом с соблюдением всех необходимых мер предосторожности как для пациента, так и для персонала, непосредственно работающего с цитостатиками. Персонал должен работать в специальных помещениях, оборудованных вытяжными шкафами, в специальной защитной одежде (перчатки, маски и т. п.). Безопасность пациентов обеспечивается контролем за соблюдением всех правил назначения химиопрепаратов: необходимое обследование, предписанное конкретным терапевтическим протоколом, контроль за правильностью расчетных доз препаратов, знания о правилах разведения и способах введения различных цитостатиков.

Пример базового обследования перед началом очередного курса ХТ:

- 1) общее состояние ребенка, температура тела, частота пульса, АД;
- 2) состояние полости рта;
- 3) рост и масса тела;
- 4) полный анализ периферической крови;
- 5) анализ мочи;
- 6) электролиты, печеночные пробы, функциональные почечные пробы;
- 7) рентгенография грудной клетки, УЗИ или КТ (при необходимости).

Каждый протокол имеет управляющие правила о применении того или иного цитостатика в случае отклонения показателей от нормы: когда и насколько можно задерживать введение препарата, в какой степени можно редуцировать дозы и т. д. Ребенок и его родители должны быть подготовлены к началу ХТ: им необходимо дать информа-

цию о предполагаемом курсе лечения с указанием препаратов, пути их введения, возможных осложнениях и правилах наблюдения и ухода во время лечения (учет диуреза, уход за кожей и полостью рта, работа кишечника и т. п.).

Проведение интенсивной ХТ предполагает постановку центрального венозного катетера, что, с одной стороны, значительно облегчает проведение лечения, а с другой — предъявляет повышенные требования к уходу за этим больным, в частности за катетером. При проведении ХТ необходимо тщательно документировать дозу и метод введения препаратов и фиксировать все возникающие побочные реакции и осложнения. Вообще, грамотное проведение ХТ — это часто трудоемкий, занимающий много времени процесс, значение которого нельзя недооценивать.

Проведение современной ХТ возможно только в специализированных детских онкологических отделениях.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Характеристика ионизирующих излучений. Излучение, которое при взаимодействии с веществом приводит к появлению электрических зарядов разных знаков, называется *ионизирующим*. При этом происходит отрыв одного или нескольких электронов от атома. Для этого ионизирующее излучение должно иметь достаточную энергию.

Ионизирующие излучения делятся в основном на два класса:

- ф о т о н н о е, которое представляет собой электромагнитные колебания;
- к о р п у с к у л я р н о е излучение, состоящее из частиц.

Электромагнитные колебания характеризуются длиной волны или частотой.

Корпускулярное излучение состоит из заряженных (α , β , протоны и др.) и незаряженных (нейтроны) частиц и характеризуется энергией E .

Другими характеристиками ионизирующего излучения являются кривые ослабления и поглощения, которые зависят от его энергии. Если измерить поглощенную энергию не только вдоль оси пучка излучения, но и в плоскости, то получится карта распределения поглощенных доз. Такие карты изодозных полей являются основой для планирования лучевой терапии.

Рентгеновское излучение. Открыто в 1895 г. В. Рентгеном. Является электромагнитным, то есть фотонным. Источником излучения является вакуумная трубка, имеющая катод и анод, на которые подается высокое напряжение. Энергия его измеряется в электрон-вольтах (эВ). 1эВ — это энергия электрона, получаемая при разнице потенциала

в 1 В. Приобретенная электроном кинетическая энергия частично преобразуется в энергию рентгеновского излучения. Существует два вида излучения: со сплошным (непрерывным) спектром – тормозное и линейным (дискретным) – характеристическое излучение, обусловленное переходом электронов внутренней оболочки атомов. Энергетическим спектром можно управлять, изменяя напряжение генерирования или используя дополнительные фильтры, которые поглощают низкоэнергетические кванты, делая спектр излучения однородным. Рентгенотерапевтические аппараты генерируют излучение 30–250 кэВ (1 кэВ = 1000 эВ).

Распределение поглощенных доз рентгеновского излучения в среде определяется двумя основными эффектами: фотоэлектрическим поглощением и комптоновским рассеиванием.

При фотоэлектрическом поглощении происходит выбивание электрона из атома, что приводит к ионизации вещества.

Комптоновский эффект заключается в том, что часть энергии кванта преобразуется в кинетическую энергию отдачи, а часть – в энергию рассеянного кванта, который может снова взаимодействовать с веществом.

Для рентгеновского излучения максимум поглощенной дозы лежит практически на поверхности, а величина дозы быстро падает с глубиной. Это препятствует использованию рентгеновского излучения для терапии глубоко расположенных опухолей.

Тормозное излучение образуется в результате резкого торможения ускоренных электронов мишенью в вакуумных системах специальных ускорителей (линейных или циклических). Энергия его находится в пределах от единиц до десятков МэВ (1 МэВ = 10^6 эВ).

При взаимодействии тормозного излучения с веществом существенную роль играет комптоновский эффект и эффект образования пар, который возникает при энергии кванта более 1,02 МэВ – удвоенной энергии покоя электрона. При этом образуются две частицы – электрон и позитрон. Позитрон взаимодействует с одним из электронов вещества и аннигилирует. Образуются два кванта с суммарной энергией 1,02 МэВ. В результате при эффекте образования пар энергия первичных квантов преобразуется в кинетическую энергию электронов, а также в энергию аннигиляционного излучения.

Тормозное излучение обладает высокой проникающей способностью. При этом с ростом энергии излучения возрастает глубинная доза, доза на поверхности падает, а зона максимума ионизации сдвигается вглубь. В настоящее время широко используются линейные ускорители электронов (ЛУЭ) с рабочей энергией от 4 до 20 МэВ.

γ-излучение относится к группе электромагнитных, но от рентгеновского и тормозного отличается только механизмом происхождения. γ-излучение испускается самопроизвольно и непрерывно радиоактив-

ным веществом, энергия его фотонов всегда постоянна. γ -излучение обладает значительной энергией и достаточно большой проникающей способностью, что позволяет использовать его в широкой клинической практике.

Радиоактивные источники γ -излучения широко используются для контактных и дистанционных методов лучевой терапии. Излучатели для контактных (внутриполостных и интратканевых) методов γ -терапии содержат источники γ -излучения, такие как Co^{60} с эффективной энергией 1,25 МэВ, Cs^{137} с энергией 0,661 МэВ, Ir^{192} с энергией 0,5 МэВ и др.

Для интратканевой γ -терапии применяются специальные иглы или проволока, содержащие радиоактивные элементы, которые внедряются в опухоль или в окружающие ее ткани.

Для внутриполостной γ -терапии применяются специальные аппараты, в которых введение радиоактивных элементов осуществляется дистанционно с помощью пневматических приводов. Для дистанционной γ -терапии применяются аппараты, источником излучения в которых является в основном Co^{60} .

Электронное излучение получают на такого же рода ускорителях, которые используются для генерации тормозного излучения. При этом пучок ускоренных электронов не направляется на мишень, а с помощью специальных приспособлений фокусируется и выводится наружу. Проникающая способность ускоренных электронов возрастает с ростом их энергии. При этом отмечается резкое падение энергии за пределами максимального пробега электронов, что определяет существенные преимущества использования в лучевой терапии ЛУЭ с энергией электронного пучка от 5 до 25 МэВ.

Излучение тяжелых заряженных частиц. Тяжелые заряженные частицы — α -частицы, протоны, дейтроны и другие — получают с помощью специальных ускорителей, в которых они разгоняются до больших скоростей и приобретают энергию, достаточную для использования их в лечебных целях. Однако такие ускорители очень дороги и сложны в эксплуатации, имеются они только в некоторых крупных центрах.

Нейтронное излучение получают с помощью специальных ускорителей. В результате взаимодействия быстрых нейтронов с ядрами атомов вещества образуются ядра отдачи, которые ионизируют атомы и молекулы облучаемого вещества. Степень ионизации велика из-за большой массы заряда вторичных частиц. Однако существенным недостатком установок, генерирующих нейтронное излучение, является их дороговизна и недоступность для широкого использования.

Единицы измерения ионизирующих излучений. *Активность радиоактивного вещества* — характеризует количество радиоактивного вещества, единицей активности является беккерель (Бк). 1 Бк — активность источника, в котором за 1 секунду происходит 1 акт распада.

1 Бк = 1 распад/с. Ранее использовалась единица активности одного грамма радия, равная 1 кюри.

$$1 \text{ кюри} = 3,7 \times 10^{10} \text{ распад./с} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Бк} = 37 \text{ ГБк.}$$

Экспозиционная доза излучения (Дэ) применяется для количественной характеристики фотонного излучения с энергией до 3 МэВ. Единица экспозиционной дозы — кулон на килограмм — Кл/кг — экспозиционная доза рентгеновского или γ -излучения, при которой сумма электрических зарядов всех ионов одного знака, образующихся в облученном воздухе массой 1 кг при полном использовании ионизирующей способности всех электронов, освобожденных фотонами, равна 1 кулону.

Поглощенная доза ионизирующего излучения является количественной оценкой энергии ионизирующего излучения, переданной облученному объекту. Поглощенная доза ионизирующего излучения — это поглощенная энергия ионизирующего излучения в единице массы облучаемого объекта. Единицей поглощенной дозы является Грей (Гр) — поглощенная доза излучения, при которой энергия 1 Дж ионизирующего излучения передается облучаемому веществу массой 1 кг:

$$1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг.}$$

Но эта величина не учитывает того, что при одинаковой поглощенной дозе α -излучение гораздо опаснее β - или γ -излучений. Поэтому дозу излучения следует умножать на коэффициент качества (Q), отражающий способность излучения данного вида повреждать ткани организма. Пересчитанная таким образом доза называется эквивалентной дозой, которая измеряется в зивертах (Зв). Для $Q = 1,1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг}$.

Следует учитывать также, что одни части тела или органы более чувствительны, чем другие. Поэтому дозу облучения различных органов и тканей следует учитывать с разными коэффициентами. Суммарный эффект облучения для организма определяется эффективной эквивалентной дозой, которая также измеряется в зивертах.

Радиобиологические основы лучевой терапии. В основе физического взаимодействия ионизирующих излучений с облучаемым объектом лежит процесс ионизации молекул. Все виды излучений, как корпускулярные, так и квантовые, вызывают ионизацию и возбуждение молекул. Поэтому качественные проявления биологического действия всех видов ионизирующих излучений однозначны. Однако различные виды излучений, используемые в одинаковых дозах, могут вызывать неодинаковые количественные изменения, т. е. обладать различной биологической эффективностью.

При взаимодействии ионизирующего излучения с органическими веществами происходят радиационно-химические изменения, обусловленные прямым и непрямим действием излучения. Под прямым дей-

ствием излучения понимают вариант непосредственного изменения молекулы вещества при прохождении через нее частицы излучения. При непрямом действии молекула облучаемого вещества изменяется не за счет энергии, поглощенной от частицы, проходящей через нее, а за счет энергии, получаемой от другой молекулы.

В общем виде механизм действия ионизирующей радиации связан с возникновением свободных радикалов из образовавшихся пар ионов. Образовавшиеся свободные радикалы не имеют заряда, однако являются чрезвычайно реакционно-способными. Соединяясь между собой, а также реагируя с растворенными субстратами, свободные радикалы обуславливают первичные химические изменения. Процесс образования свободных радикалов связан с ионизацией молекул воды. В присутствии кислорода образуются продукты радиолитического окисления, обладающие окислительными свойствами. Поэтому биологический эффект облучения усиливается за счет «кислородного эффекта».

Радиационная гибель клеток прежде всего связана с поражением ядра ДНК, дезоксирибонуклеопротеидов и ДНК-мембранного комплекса. Облучение приводит к появлению разрывов в молекуле ДНК — одиночных, когда нарушается связь в одной из нитей молекулы ДНК, и двойных, когда разрывы образуются одновременно в двух участках молекулы. Кроме этого, облучение приводит к нарушению структуры интерфазного хроматина, к подавлению синтеза ДНК-мембранного комплекса. Все эти изменения сопровождаются нарушением процессов регуляции в клетке энергетического обмена, изменением проницаемости мембран. В результате комплекса взаимодействующих повреждений наступает радиационная гибель клетки. Одним из важнейших аспектов является снижение функциональной способности потомков облученных клеток, что впоследствии приводит к проявлениям отдаленных лучевых повреждений.

Воздействие облучения на клетки не обязательно приводит их к гибели. Реакции, определяемые как физиологические или кумулятивные эффекты, проявляются в виде быстро восстанавливающихся различных нарушений обмена. К таким эффектам в первую очередь относится задержка клеточного деления.

Воздействие облучения на клетку вызывает в ней повреждения, которые могут восстанавливаться. К ним относятся сублетальные повреждения, не ведущие к гибели клетки, а облегчающие ее инактивацию при последующем лучевом воздействии, и потенциально летальные повреждения, могущие привести клетку к гибели, но при благоприятных условиях способные к репарации. Если радиационное воздействие оказалось столь значительным, что системы восстановления не обеспечивают жизнеспособность клетки, то следует гибель облученных клеток, которая происходит не сразу, а спустя определенное время после облучения.

Различные клетки обладают неодинаковой радиочувствительностью, что зависит от ряда факторов. Радиочувствительность клеток раз-

лична в зависимости от того, на какой стадии цикла находится клетка в момент облучения. Наибольшая чувствительность клеток определяется во время митоза, а в дальнейшем у различных клеток она по-разному изменяется при переходе от одной фазы к другой — снижается в стадии G_1 , возрастает при переходе в стадию S, падает к концу стадии S и вновь возрастает в фазе G_2 . Для определения радиочувствительности клеток весьма значимы условия облучения, метаболическая активность клетки, состояние систем репарации, условия, предшествующие и следующие за облучением, и ряд других факторов.

В основе использования ионизирующих излучений для лечения злокачественных опухолей лежит их повреждающее действие на клетки и ткани, приводящее их к гибели при подведении соответствующей дозы. Со времени появления лучевой терапии опухолей главные достижения в этой области связаны в основном с тем, что на опухолевый очаг подводятся более высокие дозы, чем на нормальные ткани, за счет использования различных методических приемов, направленных на максимальное облучение опухоли при минимальном облучении нормальных тканей.

Особенности лучевой терапии у детей. При планировании лучевой терапии у детей в первую очередь необходимо учитывать тот факт, что радиологу приходится иметь дело с организмом, находящимся в стадии роста и развития. При этом различные органы и ткани развиваются и растут с неодинаковой скоростью. Поэтому особое внимание следует уделять планированию лучевой терапии с целью максимального снижения радиационной нагрузки на окружающие опухолевый очаг здоровые органы и ткани, чтобы предупредить не только развитие лучевых реакций и осложнений, но и нарушения роста и развития как всего организма, так и отдельных его органов и систем.

Вторым немаловажным условием проведения лучевой терапии у детей является иммобилизация. Для этого используются различные приспособления в виде масок, специальных подголовников, фиксирующих подушек и матрацев. В ряде случаев, особенно у возбудимых детей, а также у детей младше 2 лет, приходится прибегать к тем или иным видам седатации.

Большое внимание приходится уделять также и психологической подготовке пациентов. Много времени занимает период адаптации детей к необычным условиям, в которых происходит предлучевая подготовка и проведение сеансов лучевой терапии.

Предлучевая подготовка. Для успешного выполнения лучевой терапии необходимым условием является тщательное планирование облучения, составляемое в сотрудничестве врача-радиолога, врача предлучевой подготовки и физика-дозиметриста.

Предлучевая подготовка состоит из следующих этапов:

1. Подготовка анатомо-топометрической информации.
2. Выбор источника и условий облучения.

3. Практическая реализация выбранной методики лучевой терапии и моделирование процесса облучения.
4. Контроль качества предлучевой подготовки.

Подготовка анатомо-топометрической информации. На этом этапе основной целью является определение локализации и объема патологического очага, его соотношения с окружающими органами и тканями с учетом их плотности.

Самая достоверная информация для составления анатомо-топографических схем может быть получена с помощью компьютерной томографии (КТ). При отсутствии КТ возможно составление анатомо-топографических схем с помощью рентгенограмм, выполненных в двух взаимно перпендикулярных проекциях.

Непременным условием выполнения предлучевой подготовки является то, что она должна проводиться в том положении больного, в котором будет осуществляться лучевое лечение. Чаще всего — это положение больного лежа на спине. Во всех других случаях положение больного должно быть четко описано при составлении схемы предлучевой подготовки.

Вторым условием выполнения предлучевой подготовки является фиксация больного для исключения возможности смещения отдельных частей тела или органов при выполнении предлучевой подготовки и реализации сеансов лучевой терапии. С этой целью используются различные фиксирующие приспособления: специальные маски из быстротвердеющих пластиков при облучении головы и шеи, подголовники, специальные подушки и матрацы, изготавливаемые индивидуально таким образом, что они позволяют фиксировать тело больного в нужном положении для точного воспроизведения укладки при каждом сеансе облучения.

Составленные по данным КТ или рентгенограмм анатомо-топографические схемы сечения тела на уровне центра опухоли являются основой для выбора условий облучения и расчетов распределения поглощенных доз в теле больного. Для более точного планирования, в частности получившего большое распространение в последние годы трехмерного планирования, используются серии анатомо-топографических схем на всем протяжении опухоли.

Выбор источника и условий облучения. Для примера составления плана лучевой терапии рассмотрим методику дистанционной лучевой терапии, так как она наиболее часто используется в клинической практике.

Условия облучения выбираются, исходя из величины необходимой поглощенной дозы в опухоли. При этом следует стремиться к максимально возможному снижению дозы на окружающие органы и ткани. Как правило, это достигается при использовании 2 и более полей облучения, направленных под различными углами. В ряде случаев используются подвижные методики облучения, когда источник излуче-

ния движется вокруг больного. В зависимости от глубины расположения патологического очага выбирается источник излучения и его энергия. Также для расчета необходимо учитывать расстояние источник—опухоль (РИО) или источник—поверхность (РИП), наличие дополнительных формирующих приспособлений (защитные блоки, клиновидные фильтры).

Вся информация анализируется физиком-дозиметристом вместе с врачом-радиологом, вводится в компьютер. На основании полученных расчетов составляется план лучевого лечения, в котором указываются:

- 1) источник излучения и его энергия;
- 2) методика облучения (статическое или ротационное облучение);
- 3) количество полей облучения, их размеры и направление пучка излучения;
- 4) расстояние источник—поверхность (РИП) или источник—опухоль (РИО);
- 5) параметры облучения: доза с каждого поля при статическом облучении или скорость и величина сектора вращения при ротационном облучении, время облучения, разовая очаговая и суммарная доза;
- 6) дополнительная информация о применении защитных блоков и клиновидных фильтров.

Окончательный план лучевого лечения представляет собой анатомо-топографическую схему с распределением поглощенных доз в виде изодозных кривых.

Практическая реализация выбранной методики лучевой терапии и моделирование процесса облучения. Осуществляется с помощью специальных аппаратов — симуляторов. Они сконструированы таким образом, что позволяют под рентгенологическим контролем проверить и смоделировать все условия облучения. Информация фиксируется на рентгенограммах, выполненных при запланированных условиях для всех полей облучения. На коже больного или на фиксирующих масках или приспособлениях ставятся метки, которые помогут в точности воспроизводить укладку больного и условия облучения при каждом сеансе лучевой терапии.

Контроль качества предлучевой подготовки. Окончательно осуществляется с помощью гаммаграфии, которая представляет собой рентгеновский снимок, полученный в ходе сеанса лучевой терапии.

Тщательное выполнение всех этапов предлучевой подготовки больного и многоступенчатый контроль ее качества во многом определяют эффективность лучевой терапии.

Применение лучевой терапии для конкретных нозологических форм, а также лучевая нагрузка более подробно рассмотрены в приложении.

Лучевые реакции и осложнения. Успехи в лечении опухолей у детей в последние годы и длительный период наблюдения за влиянием лечения на рост и развитие выявили некоторые особенности.

Отдаленный эффект облучения на развитие скелетной и мышечной ткани у детей существенно отличается от такового у взрослых и проявляется более заметно. В то же время репаративные способности некоторых органов и тканей у детей могут быть большими, чем у взрослых.

С широким применением в последние годы различных программ химиолучевого лечения следует уделять особое внимание изучению возможного сочетанного действия химиопрепаратов и лучевой терапии, проявляющегося чаще всего в усилении эффекта. Все это следует учитывать при выборе методов лечения и планировании лучевой терапии.

Кожа. До использования источников мегавольтной терапии лучевые реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки существенно ограничивали возможности применения высоких доз облучения и влияли на качество последующей жизни. В последние годы с применением ЛУ удается значительно снизить нагрузки на кожу и подкожную клетчатку, и реакции со стороны кожи в виде эпидермита или эритемы довольно редки, т. к. доза на кожу редко превышает 30–35 Гр. Однако не следует забывать, что некоторые химиопрепараты, используемые в сочетании с облучением, могут усиливать побочные действия радиации.

Гемопоэтические ткани. Пролиферирующие клетки костного мозга очень чувствительны к действию радиации и могут поражаться при очень незначительных дозах (0,5 Гр и меньше). Из зрелых клеток наиболее чувствительны лимфоциты, в то время как гранулоциты, тромбоциты и эритроциты довольно резистентные.

Изменения со стороны периферической крови зависят от объема костного мозга, попадающего в зону облучения. Распределение костного мозга у детей значительно отличается от взрослых. Наибольшее снижение активности костного мозга наблюдается при облучении протяженными полями при лимфогранулематозе, где дозы свыше 40 Гр могут приводить к длительным и стойким нарушениям гемопоэза. Риск выраженной гематологической токсичности также возрастает при сочетании лучевой терапии с полихимиотерапией.

Селезенка. Облучение селезенки при лимфогранулематозе или нефробластоме в дозе, превышающей 40 Гр, приводит к гипоспленизму и может способствовать развитию таких тяжелых осложнений, как пневмококковый сепсис.

Растущие кости. Ростковые зоны костей, в особенности эпифизы, очень чувствительны к радиационному воздействию. Даже доза 10 Гр может привести к значительному угнетению роста костей у маленьких детей, а доза 30–40 Гр вызывает серьезные нарушения развития скелетной системы. Некоторые химиопрепараты, такие как актиномицин Д, усиливают этот эффект.

Позвоночник. Наибольшие изменения со стороны позвоночника, выражающиеся в угнетении его роста, наблюдаются после облучения через протяженные поля при лимфогранулематозе и опухоли Вилмса. Задержка роста может наблюдаться при дозе на позвоночник более 20 Гр и зависит от возраста детей. Облучение части позвоночника (например, при опухоли Вилмса) может приводить к диспропорциональному его развитию.

Грудная клетка. Использование мантийных полей при лимфогранулематозе или широких полей при тотальном облучении легких вызывает характерную деформацию грудной клетки (укорочение ключиц, грудного отдела позвоночника, диспропорциональное развитие ребер), выраженность которой зависит от дозы облучения и возраста ребенка во время лечения.

Головки бедра. Головки бедренных костей особенно чувствительны к поражающему действию радиации и химиопрепаратов. Асептические некрозы, природа которых до сих пор не ясна, давно известны как осложнения кортикостероидной терапии в сочетании с лучевой терапией. При облучении зон тазобедренных суставов не рекомендуется превышать дозу на головки бедер в 25 Гр, особенно у детей до 4 лет.

Длинные трубчатые кости. При облучении трубчатых костей при саркоме Юинга наблюдается диспропорция в длине конечностей, их переломы, особенно если в зону облучения попадают эпифизы.

Зубы. Нарушения роста зубов отмечаются при дозах свыше 24 Гр на область челюсти.

Мягкие ткани и мышцы. Чаше всего отмечается атрофия мускулатуры шеи при использовании высоких доз в лечении лимфогранулематоза. У детей, подвергавшихся облучению по поводу опухоли Вилмса, атрофия скелетной мускулатуры может усиливать в последующем развитие сколиоза.

Глаза. Наиболее чувствительным к радиации является хрусталик; доза на него, превышающая 10–12 Гр, приводит к развитию катаракты. Сетчатка довольно резистентна к действию ионизирующего излучения, однако доза на сетчатку свыше 50 Гр может привести к поздней ретинопатии, проявляющейся через 1–3 года после лечения и схожей по симптоматике с диабетической ретинопатией. Более высокие дозы могут даже вызывать окклюзию центральной артерии сетчатки с острой потерей зрения. Радиационные поражения зрительного нерва и хиазмы наблюдаются при дозе свыше 50 Гр при проведении лучевой терапии опухолей мозга.

Сердечно-сосудистая система. При облучении средостения в дозе свыше 40 Гр могут возникать радиационные поражения перикарда, миокарда, клапанов и проводящей системы сердца.

Легкие. Изменения со стороны легких могут проявляться через 2–6 месяцев в виде острого пульмонита или через 6 и более месяцев в виде пневмосклероза и зависят от объема облучаемой легочной тка-

ни и дозы. При тотальном облучении легких толерантной считается доза до 10 Гр, при облучении средостения доза на прилегающую легочную ткань не должна превышать 30–35 Гр. Нарушения вентиляционной функции легких могут возникать также в результате деформации грудной клетки при мантийном облучении по поводу лимфогранулематоза.

Желудочно-кишечный тракт. Симптомы острого лучевого эзофагита при облучении шеи и средостения могут проявляться через 2–4 недели; при дозах, не превышающих 40 Гр, эти симптомы купируются с применением симптоматической терапии, доза свыше 45 Гр может приводить к стриктуре пищевода. Усилению поражающего действия радиации на пищевод способствует сочетание лучевой терапии с доксорубицином. Радиационные гепатиты встречаются достаточно редко, т. к. в настоящее время доза при тотальном облучении печени не превышает 25 Гр, однако к тотальному облучению печени следует подходить очень осторожно, с учетом сочетанного действия облучения и химиотерапии. Частота возникновения острых симптомов радиационного энтерита зависит от объема облучения кишечника, дозы и сочетания облучения с химиопрепаратами, в частности с актиномицином Д.

Почки. При облучении живота превышение дозы на здоровую почку в 15 Гр может приводить к нефропатии. Применение химиопрепаратов, выводящихся через почки, может усиливать поражающий эффект радиации.

Яичники. Эффект радиотерапии на функцию яичников зависит как от дозы облучения, так и от возраста, в котором проводилась лучевая терапия. При облучении малого таза доза на яичники свыше 20 Гр в большинстве случаев приводит к стойкой дисфункции яичников. При необходимости использования более высоких доз на область таза, в частности при лечении лимфогранулематоза, возможно выполнение овариопексии.

Яички. Большинство исследований указывают на очень высокую чувствительность яичек к радиации у взрослых. Гораздо меньше информации имеется об эффекте облучения яичек у детей. В основном это касается прямого облучения яичек при острых лейкозах, вызывающего снижение уровня тестостерона, олиго- и аспермию, однако оценить изолированное влияние радиации при острых лейкозах трудно, т. к. эти больные получают интенсивную полихимиотерапию. Во всех остальных случаях при облучении области таза следует стремиться к максимально возможной защите яичек даже от рассеянного излучения с помощью специальных блоков.

Молодые железы. Гипоплазия молочных желез отмечается уже при дозе 10 Гр, особенно если в зону облучения входят ареола и сосок, и является довольно частым осложнением при облучении грудной клетки у девочек в препубертатном периоде независимо от возраста.

Эндокринная система. Гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм наблюдаются при облучении шеи при дозах свыше 20 Гр и требуют дальнейшей эндокринной коррекции. Облучение области гипофиза и гипоталамуса в дозах свыше 50 Гр также может вызывать серьезные эндокринные нарушения.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

На заре развития детской онкологии оперативный метод лечения злокачественных опухолей был единственным. Однако хирургический метод мог быть применен только у ограниченного контингента больных с локализованными новообразованиями. Пациенты с местно распространенным опухолевым процессом и отдаленными метастазами не подлежали оперативному лечению. При использовании только хирургического метода лечения выживаемость детей со злокачественными опухолями была ниже 20%. Кроме того, радикальность хирургического лечения часто достигалась большими по объему оперативными вмешательствами, чрезвычайно травматичными и нередко калечащими.

Поиски новых, более эффективных методов специального противоопухолевого лечения привели детских онкологов к лучевой терапии, уже эффективно применявшейся у взрослых онкологических больных. Использование лучевой терапии улучшило выживаемость детей с онкологической патологией, однако не решило большинства ее проблем.

К сожалению, большая часть опухолей у детей в момент диагностики носит генерализованный характер, что исключает или ограничивает применение хирургического и лучевого методов лечения.

Поликомпонентная химиотерапия, эффективно используемая для лечения острых лейкозиев, неходжкинских лимфом и других опухолей, в последние 10–15 лет была внедрена в программы лечения и солидных опухолей. Использование новых схем полихимиотерапии злокачественных опухолей детского возраста привело к значительному увеличению выживаемости больных, а также изменило тактические подходы к хирургическому лечению.

В настоящее время каждый онколог понимает, что до тех пор, пока лечение рака не станет возможным на этиологическом уровне, хирургическое лечение солидных опухолей будет оставаться важным этапом специальной терапии.

Одной из важнейших задач клинической онкологии является определение показаний к хирургическому лечению и места оперативного вмешательства среди других методов. Радикальное удаление солидной опухоли является решающим прогностическим фактором, предопределяющим излечение или длительную выживаемость больных.

Общепризнано представление, что «детский рак» (или солидные злокачественные опухоли детского возраста) — это уникальное заболевание.

Солидные новообразования у детей существенно отличаются от рака взрослых:

- 1) по частоте, спектру различных нозологических форм;
- 2) по распространенности процесса в момент диагностики (у детей чаще встречаются генерализованные формы);
- 3) по чувствительности к цитостатическому лечению (практически нет такого вида злокачественной опухоли детского возраста, где химиотерапия не была бы ведущим методом лечения);
- 4) по частоте возникновения онкологических заболеваний в целом (частота злокачественных опухолей детского возраста значительно ниже аналогичного показателя среди взрослого населения).

Указанные отличительные особенности опухолей детского возраста определяют подходы к хирургическому лечению.

Первый и основной вопрос, который возникает при обсуждении хирургического лечения детских опухолей, — кто же должен оперировать ребенка с онкологической патологией. И этот вопрос являлся до настоящего времени неразрешенным. Как было отмечено ранее, спектр детской онкологической патологии чрезвычайно широк, а частота встречаемости каждого вида опухоли невысока. В онкопедиатрии крайне важно искусно сочетать и радикальность операции, и максимальное сохранение непораженных тканей, свести к минимуму осложнения и калечащие последствия оперативного метода лечения. В последние годы широко используются пластические и реконструктивные операции.

В связи с вышеперечисленными положениями практически все зарубежные детские онкологи пришли к выводу, что оперировать ребенка должен хирург, специализирующийся в определенной области (урология, пульмонология, ортопедия, сосудистая хирургия и т. д.), нередко необходимо формирование бригад хирургов разной специализации. Хирург, оперирующий ребенка со злокачественной опухолью, должен иметь не только высокую квалификацию, но и владеть всеми современными принципами оперативного лечения онкологических больных. Основной принцип хирургического постулата в детской онкологии: не существует и не может быть стандартных или рутинных операций. Для каждого ребенка со злокачественной опухолью операция должна быть всесторонне обсуждена и индивидуализирована.

Следующие важные вопросы хирургического лечения в онкопедиатрии — место проведения операции (с уточнением, соответственно, лечебных учреждений, а именно: онкологические, не онкологические) и момент оперативного лечения (сочетание во времени с другими методами противоопухолевого лечения). Решение этих вопросов зависит от вида опухоли и необходимости использования других методов лечения.

Применение ХТ дает возможность уменьшить размеры опухоли. Опухоль меньших размеров может быть удалена более радикально и менее травматично. Так, например, предоперационный курс ХТ при лечении опухоли Вилмса приводит, как правило, к существенному уменьшению размеров новообразования, что создает условия для полноценного удаления опухоли с низким риском разрыва ее капсулы и минимальной травматизацией окружающих тканей. Обсуждаемый комбинированный метод противоопухолевого лечения позволяет соблюсти самые важные критерии в онкологии, определяющие благоприятный прогноз и отдаленные результаты лечения.

При остеогенной саркоме предоперационный курс химиотерапии дает возможность уменьшить объем оперативного вмешательства, в ряде случаев отказаться от ампутации, выполнить органосохранную операцию с использованием остеопластики.

Одним из самых главных и важных результатов предоперационного курса химиотерапии при лечении других опухолей является возможность избежать удаления органа, максимально сохранить его функции. Предлагаемая последовательность лекарственного и хирургического методов лечения с успехом может быть применена у детей с рабдомиосаркомами мочепоолового тракта, опухолями мягких тканей, В-клеточными лимфомами брюшной полости. В последнем случае поликомпонентная химиотерапия позволила к настоящему времени практически отказаться от оперативного лечения.

В качестве первого этапа лечения детских злокачественных опухолей хирургический метод лечения используется все реже, но в ряде случаев такой подход является признанным. Радикальная операция рассматривается в качестве оптимального лечения при локализованных опухолях Вилмса (в возрасте до 6 месяцев, реже от 6 месяцев до года), меланомах кожи.

По мнению большинства онкопедиатрических центров, операция в качестве первого этапа лечения является показанной при нейробластомах. При этом хирургическое вмешательство может быть нерадикальным, что чаще всего и имеет место в связи с биологическими особенностями данной опухоли. Последующее проведение ХТ и облучения способствуют уменьшению размеров опухоли, остаточных опухолевых узлов, после чего показана попытка повторного оперативного вмешательства, которое уже чаще приводит к радикальному удалению («second look»). Нейробластома – это практически единственная опухоль, при которой нерадикальное (опухоль-редуцирующее) оперативное лечение показано, и оно не ухудшает ситуацию (как это бывает при всех прочих солидных опухолях в случаях нерадикальных вмешательств), а улучшает прогноз в сравнении с больными, у которых не проведено удаление опухоли: биологические особенности опухоли позволяют использовать и рекомендовать описанную лечебную тактику.

В последние годы предпринимаются попытки пересмотреть классические принципы хирургического лечения в онкологии, прежде всего абластичности операций. При распространенных опухолевых поражениях предлагается удаление части опухолевых масс с целью создания лучших условий для проведения последующего цитостатического и/или хирургического лечения. Подобные подходы при подавляющем большинстве опухолей у взрослых все-таки следует пока рассматривать как спорные, требующие проверки, а в детской онкологии — как абсолютно неприемлемые (исключение — нейробластомы). Злокачественные опухоли у детей лучше отвечают на химиотерапию, и вполне возможен регресс опухолевых поражений более чем на 50% от их первоначальной массы (объема). В связи с этим оправдана следующая этапность лечения:

- 1) вводная (индукционная, неоадьювантная) химиотерапия;
- 2) хирургическое вмешательство (там, где предусмотрен этап операции), которое в созданных химиотерапией условиях регресса опухоли может оказаться и радикальным, и минимально травматичным.

Подводя итоги вышеизложенному, можно утверждать, что операция, как первичный метод лечения, используется в детской онкологии крайне редко. Чаще же всего хирургический метод лечения занимает второе место после предоперационной химиотерапии.

Операции типа «Second look» (принятый в настоящее время в клинической онкологии термин, который первоначально использовался при описаниях методики комплексного лечения больших опухолями яичников) в детской онкологии не являются частыми. Повторное оперативное вмешательство, как было отмечено ранее, показано при нейробластоме, в случае первичной нерадикальной операции, при герминогенных опухолях в тех же клинических ситуациях.

В настоящее время указанные повторные операции в онкопедиатрии производятся и имеют иной смысл, преследуют новые цели. Они производятся в период предполагаемой ремиссии или на этапе четко регистрируемого положительного эффекта от проведенной ХТ для исключения наличия жизнеспособных опухолевых клеток в очаге поражения. Необходимость констатации полной ремиссии (или ее отсутствия) требуется, в частности, при ведении больных с неходжкинскими лимфомами брюшной полости, когда после двух-трех курсов ХТ может и должен быть достигнут полный регресс поражений, а при инструментальных исследованиях (УЗИ, КТ, сканирование с Ga^{67}) определяются опухолевые очаги (остаточные, новые). При лапароскопии, выполняемой у таких больных, должна производиться биопсия подозрительной на поражение ткани с морфологической оценкой степени повреждения клеточных элементов опухоли. При наличии жизнеспособных лимфомных клеток ставится вопрос об изменении программы цитостатического лечения; при их отсутствии подтверждается факт

достижения полной (биологической) ремиссии. С этой же целью операция типа «Second look» может производиться при саркоме Юинга, остеогенной саркоме, рабдомиосаркоме.

Хирургическое лечение метастазов При определенных видах опухолевой патологии у детей является в настоящее время вполне адекватным методом. Для определения показаний к этому виду оперативного лечения существуют следующие критерии:

- 1) гистологическая структура опухоли;
- 2) количество, характер, локализация метастатического поражения;
- 3) показатель чувствительности к проводимой ХТ (этот критерий в последнее время имеет, пожалуй, самое большое значение).

Если опухоль чувствительна к ХТ, то может обсуждаться и осуществляться удаление метастатических очагов. Наличие метастатического поражения легких до недавнего времени служило причиной отказа от радикального лечения. На современном этапе развития онкологии даже множественные метастазы в легкие, например, при нефробластеме и остеогенной саркоме, не исключают осуществления радикального лечения. После проведения предоперационного курса ХТ и операции по поводу первичной опухоли в удаленной ткани определяется процент живых опухолевых клеток, т. е. степень чувствительности опухоли к проведенной ХТ. При хорошем гистологическом ответе (то есть при выраженной чувствительности опухоли к ХТ) показано удаление и метастазов. В зарубежных клиниках при остеогенной саркоме удаляются до 20 и более метастазов в легких. При множественных периферических легочных метастазах выполняется одновременная клиновидная резекция всех опухолевых очагов. Подобная техника носит название техники «собираания ягод». Билатеральная торакотомия или срединная стернотомия дают возможность оперировать сразу же на обоих легких. Функция легких после таких операций страдает в меньшей степени, чем при тотальном облучении легочной ткани. Сегментэктомия или лобэктомия выполняются только в случае центрального расположения метастазов. Солитарные метастазы указанных опухолей в печени также могут быть удалены хирургическим путем.

Паллиативные операции. Для паллиативных операций нет установленных правил. Целями паллиативного оперативного вмешательства являются либо купирование (полное или частичное) болевого синдрома (нейрохирургические операции, ампутации), либо улучшение качества жизни (наложение энтеростомы и т. д.). В каждом отдельном случае целесообразность такой операции рассматривается индивидуально в нескольких аспектах: семейном, социальном, психологическом.

Биопсии. В клинической онкологии различного вида биопсии с целью морфологической верификации опухолевого процесса имеют чрезвычайно важное значение. Биопсия — это хирургическая манипуляция, являющаяся диагностической процедурой, которая должна

выполняться хирургом. Хирург, выполняя биопсию, должен получить достаточный объем патологической ткани, необходимый для осуществления всех требуемых морфологических и других специальных исследований; при этом хирургическое вмешательство должно быть безопасно и минимально травматично. Техника выполнения биопсии может быть различной. Биопсии подразделяются на закрытые и открытые.

Закрытая биопсия. Аспирационная (инъекционная) биопсия производится тонкой иглой. Эта биопсия может дать полезную информацию при первичном исследовании только в определенных ситуациях и при определенных видах опухолей. Основным недостатком аспирационной биопсии является получение небольшого количества материала, в связи с чем возникают трудности формулировки окончательного цитологического заключения. Для морфологической дифференциальной диагностики злокачественных опухолей нередко требуются специальные диагностические исследования, а именно: иммуногистохимические исследования, иммунофлуоресцентный метод, методика типирования с помощью моноклональных антител и др. Количество материала, получаемого при аспирационной биопсии, недостаточно для проведения всех перечисленных дополнительных исследований.

Трепанобиопсия является хирургической процедурой. После ее выполнения возможны осложнения, такие как кровотечение, перфорация, пневмоторакс. Выполняется трепанобиопсия специальной иглой, однако, в отличие от аспирационной биопсии во время этой манипуляции хирург получает тканевый материал. При правильном выполнении трепанобиопсии количество получаемого материала должно быть достаточным для выполнения всех необходимых исследований.

Открытая биопсия может быть *тотальной* (эксцизионной) или *частичной* (инцизионной). При небольших поражениях, чаще мягкотканых, где функционально и косметически мы не причиним вреда, лучше выполнить тотальную биопсию в пределах здоровых (не пораженных) тканей. Следует подчеркнуть необходимость тщательного планирования места биопсии. Однако в ситуациях, когда опухоль не имеет четких границ, нередко требуется очень широкое иссечение, влекущее за собой косметические и функциональные дефекты, что является неразумным, так как большинство опухолей детского возраста являются чувствительными к химиотерапии. В таких случаях частичная биопсия является более оправданной. Эта ситуация разительно отличается от подобной во взрослой практике, т. е. философии детского и взрослого хирурга не совпадают. Мягкотканые опухоли у взрослых чаще всего малочувствительны к химиотерапии и лучевой терапии.

Эндоскопическая биопсия в последние годы приобретает все большее значение. Нередко это метод выбора при определенных локали-

зациях опухоли. *Цистоскопическая, торакоскопическая, лапароскопическая биопсии* достаточно широко распространены в детской онкологии. *Медиастиноскопия* имеет ограниченное применение у детей.

Стереотаксическая биопсия — метод закрытой биопсии опухолей головного мозга. Производится она следующим образом: под наркозом голова ребенка фиксируется на операционном столе и далее осуществляется тщательная подготовка к биопсии: КТ и МРТ с подробными интракраниальными измерениями. После получения необходимой информации нейрохирург производит биопсию опухоли под контролем компьютера через минимальное трепанационное отверстие в черепе.

Таким образом, для выбора оптимальной техники биопсии следует рассматривать следующие факторы:

1. Возможность получения адекватного объема опухолевой ткани.
2. Риск произведенного исследования.
3. Доступность исследования.
4. Косметические соображения.
5. Исследование должно быть максимально комфортно и минимально травматично.
6. Все исследования у детей должны производиться под максимально возможным обезболиванием.

Катетеризация центральных вен. Для проведения длительной и интенсивной химиотерапии, особенно у маленьких детей, рекомендуется постановка центральных катетеров. Центральный катетер обеспечивает постоянный доступ к центральной вене, что является необходимым не только для проведения ХТ, а также в частых критических ситуациях, развивающихся после или в момент проведения ХТ. Это может быть синдром лизиса опухоли, инфекционные осложнения, кровотечения.

Методики постановки центральных катетеров могут быть различными. Катетер может имплантироваться во внутреннюю или наружную сонную вены, брахиоцефальную вену открытым способом или в подключичную вену пункцией последней. Данная процедура является хирургической манипуляцией, в нашей стране нередко выполняется врачами-реаниматологами. Она не является безопасной, однако в большинстве случаев показана.

Новые хирургические методики. Ряд парахирургических техник появился в последние годы для лечения опухолей. Это методика эмболизации сосудов опухоли, местная внутриартериальная инфузия или изолированная перфузия сосудов конечности цитостатическими препаратами, главным образом, при опухолях конечностей, при меланобластоме, при опухоли печени. Используются и физические методики: криотерапия, гипертермия, лазеротерапия.

Однако все вышеперечисленные методики не являются рутинными в детской онкологии и используются в исключительных случаях.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга, периферических стволовых клеток крови, пуповинной крови является одним из ведущих методов в терапии детей со злокачественными заболеваниями системы крови, солидными опухолями и генетическими заболеваниями. Широкому внедрению этого метода лечения предшествовал длительный период фундаментальных исследований, выполненных в ведущих научных лабораториях мира, результаты которых явились теоретической основой для осуществления ТГСК в клинике.

Первый опыт применения суспензии костного мозга для терапии заболеваний системы крови был опубликован в 1896 г. Однако, как первоначально, так и в последующем, врачи использовали только нежизнеспособные клетки костного мозга или экстракты из гемопоэтических органов (костный мозг, селезенка), положительный клинический эффект которых был маловероятен. Существенным стимулом в развитии ТГСК явилось наблюдение о возникновении тяжелых гематологических нарушений у лиц, подвергшихся атомной бомбардировке в Хиросиме и Нагасаки в 1945 г. Последовавший за этим бурный рост атомной энергетики стимулировал изучение потенциальных возможностей костного мозга в качестве средства защиты при радиационном поражении.

В 1950 г. [Jacobson L. O. et al.] было показано, что реконституция гемопоэза у летально облученных мышей возможна из экранированной бедренной кости, что свидетельствовало в пользу циркуляции стволовых гемопоэтических клеток в кровеносном русле. E. Lorenz и соавт. в 1952 г. установили, что кроветворение летально облученных животных может восстанавливаться после внутривенной трансфузии клеток костного мозга, при этом цитогенетические характеристики костного мозга этих животных соответствуют клеткам донора, но не реципиента [Ford C. E. et al., 1956]. Были получены подтверждения об иммуносупрессивном действии некоторых цитостатических препаратов (циклофосфан, 6-меркаптопурин). Фундаментальное открытие большого комплекса гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex), в состав которого входят лейкоцитарные антигены человека (HLA-human leukocyte antigen), позволило установить, что степень выраженности иммунологического конфликта при трансплантации костного мозга находится под контролем генотипа. Вышеперечисленные данные явились экспериментальными моделями при обсуждении возможности коррекции в клинике костномозговой недостаточности различной этиологии, как первичной, так и вторичной, связанной с повреждающим воздействием на костный мозг цитостатиков и радиации, с помощью ТГСК. Впервые успешная аллогенная

трансплантация костного мозга была выполнена в 1968 г. [Gatti R. A. et al.] у ребенка, страдавшего тяжелой формой врожденного иммунодефицита.

Клиническое применение трансплантации костного мозга выявило большой круг общетерапевтических и иммунологических проблем, решение которых не могло полностью зависеть от экспериментальных данных, полученных на животных. В связи с этим необходимо отметить следующие принципиально важные моменты, от которых во многом зависит успех выполнения ТГСК:

1. Современный уровень терапии компонентами крови (эритроцитарной массой, тромбоцитарной массой, полученной путем автоматического афереза, свежезамороженной плазмой, альбумином).
2. Применение высокоэффективных антибактериальных, микостатических и противовирусных препаратов для профилактики и терапии инфекционных осложнений.
3. Медикаментозный контроль за возникновением иммунологического конфликта (клетки донора – организм реципиента) путем назначения иммуносупрессивной терапии в течение длительного периода после ТГСК.
4. Адекватное парентеральное питание.
5. Использование центрального катетера для лекарственной терапии в пред- и посттрансплантационном периоде.
6. Создание специальных палат (максимально приближенных к стерильным) с ламинарным потоком воздуха или повышенным давлением.

Виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток называется введение реципиенту взвеси гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) после назначения ему миелоаблативных доз облучения и/или максимально переносимых доз цитостатических препаратов (режима кондиционирования). ТГСК подразделяется на следующие виды в зависимости от источника получения трансплантируемых клеток:

1. *Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ)*, при которой источником ГСК является костный мозг здорового человека (родственного или неродственного донора), полностью или частично совместимого по HLA-системе.

2. *Аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток крови (алло-ТПСКК)*, когда в качестве источника ГСК используются периферические стволовые клетки крови здорового человека (родственного или неродственного донора), полностью или частично совместимого по HLA-системе, полученные путем афереза после стимуляции костного мозга рекомбинантными факторами роста – гранулоцитарным/гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ, ГМ-КСФ).

3. *Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ)*, когда источником ГСК является костный мозг больного, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии или без признаков поражения метастатическим процессом.

4. *Аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови (ауто-ТПСКК)*, при которой ГСК получены из периферической крови больного путем автоматического афереза после стимуляции костного мозга рекомбинантными факторами роста — Г-КСФ, ГМ-КСФ.

5. *Сингенная ТКМ или ТПСКК*, при которой донором ГСК является однояйцевый близнец, иммунологически полностью совместимый с реципиентом.

6. *Аллогенная трансплантация ГСК пуповинной крови.*

Наибольший опыт по трансплантации ГСК пуповинной крови накоплен у детей, поскольку применение данного вида трансплантации у взрослых ограничено в связи с малым объемом трансплантата и, соответственно, не всегда достаточным для взрослого человека количеством ГСК.

Сообщений о проведении аутологичной трансплантации ГСК пуповинной крови до настоящего времени нет, однако теоретически такая возможность существует. Выполнение этого вида ТГСК будет зависеть от уровня развития специальных банков по хранению генетического материала и с перспективой его использования в течение жизни человека в случае развития злокачественного заболевания системы крови.

Показания и эффективность терапии детей с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Показания к выполнению одного из видов ТГСК у детей определяются характером заболевания и наличием совместимого по HLA-системе донора костного мозга или ПСКК.

Показания к выполнению алло-ТГСК у детей:

1. *Злокачественные заболевания системы крови:*

- острый нелимфобластный лейкоз (в 1-й и последующих ремиссиях, при начинающемся рецидиве);
- острый лимфобластный лейкоз (в 1-й ремиссии при высоком риске, во 2-й и последующих ремиссиях при стандартном риске, при начинающемся рецидиве);
- хронический миелолейкоз;
- миелодиспластический синдром;
- злокачественные неходжкинские лимфомы.

2. *Тяжелые формы костномозговой недостаточности:*

- тяжелая форма апластической анемии;
- анемия Фанкони;
- ретикулярный дисгенез.

3. *Генетические заболевания системы крови:*

- талассемия;

- некоторые формы серповидно-клеточной анемии;
 - врожденная нейтропения;
 - тяжелые врожденные нарушения тромбоцитов;
 - остеопетроз.
4. *Негематологические генетические заболевания:*
- мукополисахароз;
 - лейкодистрофии;
 - сфинголипидозы;
 - другие редко встречающиеся метаболические нарушения.
5. *Иммунодефицитные состояния:*
- тяжелый комбинированный иммунодефицит;
 - синдром Вискотт—Олдрича;
 - синдром Чедиак—Хигаши;
 - врожденный агранулоцитоз;
 - другие редко встречающиеся иммунодефицитные состояния.

Показания для проведения ауто-ТГСК у детей:

1. *Злокачественные заболевания системы крови:*
- острый нелимфобластный лейкоз (в 1-й и последующих ремиссиях);
 - острый лимфобластный лейкоз (в 1-й ремиссии при высоком риске, во 2-й и последующих ремиссиях при стандартном риске);
 - лимфогранулематоз (резистентные формы, состояние после рецидива);
 - злокачественные неходжкинские лимфомы (резистентные формы).
2. *Солидные опухоли:*
- нейробластома;
 - опухоли головного мозга;
 - остеосаркома;
 - саркома Юинга;
 - рабдомиосаркома;
 - другие формы солидных опухолей (могут обсуждаться).

Необходимо отметить, что часть этих показаний до сих пор являются дискуссионными, поскольку среди педиатров-онкологов в мире еще не накоплен достаточный клинический опыт с учетом отдаленных результатов терапии у детей с помощью ТГСК. В настоящее время центры, специализирующиеся в области детской онкогематологии и ТГСК, проводят лечение по собственным протоколам, с применением новейших цитостатических препаратов и учетом различных прогностических факторов (в первую очередь молекулярно-биологических) с целью определения роли ТГСК у детей.

Абсолютными показаниями для выполнения аллоТКМ при наличии HLA-совместимого донора костного мозга являются:

- хронический миелолейкоз (ХМЛ);

- тяжелая форма апластической анемии (АА);
- генетические заболевания (гематологические и негематологические);
- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (*высокий риск*);
- миелодиспластический синдром;
- острый нелимфобластный лейкоз (ОнеЛЛ) (*высокий риск*).

Безрецидивная выживаемость (БВ) в течение 5 лет при этом у больных ХМЛ, перенесших алло-ТКМ в хронической стадии, составляет 50–60%, тяжелой формой апластической анемией — 60–90%, острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), высокий риск (1–2 ремиссия) — 50–60%, острым нелимфобластным лейкозом (ОнеЛЛ) — 45–65%, большой талассемией — 54–90%. После ауто-ТКМ у детей 5-летняя БВ при ОЛЛ, экстрамедуллярном рецидиве достигает 67%, при ОнеЛЛ — 50%. Тем не менее до настоящего времени нет однозначного мнения о сроках выполнения алло-ТГСК и ауто-ТГСК у детей при ОЛЛ и ОнеЛЛ, лимфогранулематозе и злокачественных лимфомах, поскольку результаты стандартной химиотерапии в некоторых случаях не уступают эффективности ТГСК. Данные многоцентровых исследований противоречивы и рассматривают следующие возможности: выполнение ТКМ в 1-й полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР), во 2-й и последующих ПКГР, начинающемся рецидиве, химиочувствительном рецидиве. На результат ауто-ТГСК при острых лейкозах, злокачественных лимфомах большое влияние оказывает время взятия ГСК (точкой отсчета является дата достижения ремиссии). При выделении показаний нами учитывался собственный клинический опыт.

Необходимо отметить, что не существует экстренных показаний для выполнения того или иного вида ТГСК, а это всегда требует предварительной подготовки, особенно психологической, у детей и их родителей.

Режимы кондиционирования. Хорошо известно, что эффект цитостатической полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии при злокачественных заболеваниях зависит от дозы назначаемых препаратов и дозы облучения.

Режимом кондиционирования называется назначение миелоаблативных доз лучевой терапии и/или максимально переносимых доз цитостатических препаратов с целью достижения высокого уровня иммуносупрессии и по возможности полной эрадикации кроветворения (нормального и злокачественного клонов) реципиента перед введением ему ГСК костного мозга или периферической крови. Степень иммуносупрессии реципиента определяет не только приживание аллогенного костного мозга, но и вероятность реакции отторжения трансплантата после алло-ТГСК.

Выбор комбинации различных цитостатиков в мегадозах и лучевой терапии перед ТГСК зависит от источника трансплантируемых клеток (аллогенный, аутологичный), типа и стадии заболевания (зло-

качественные заболевания системы крови, солидные опухоли, апластическая анемия, генетические заболевания и рецидив, ремиссия).

Наиболее распространенные режимы кондиционирования:

1. Алло-ТКМ (заболевания системы крови):

- тотальное облучение тела (TOT) 10–12 Гр + циклофосфан (120 мг/кг);
- бусульфан (16 мг/кг) + циклофосфан (120 мг/кг);
- бусульфан (16 мг/кг) + циклофосфан (120 мг/кг) + вепезид (30–45 мг/кг);
- бусульфан (14 мг/кг) + циклофосфан (120 мг/кг) + АЛГ (30 мг/кг)*.

2. Алло-ТКМ (апластическая анемия):

- циклофосфан (200 мг/кг) + АТБ (90 мг/кг).

3. При ауто-ТКМ наиболее распространенными комбинациями являются:

- циклофосфан (6000 мг/м²) + кармустин (450 мг/м²) + вепезид (1200–1600 мг/м²);
- кармустин (300 мг/м²) + вепезид (1000 мг/м²) + цитозар (1000 мг/м²) + мелфалан 140 мг/м².

Использование мегадоз цитостатиков и лучевой терапии часто приводит к развитию осложнений со стороны других внутренних органов (кардиомиопатия, гепатит, пневмонит, почечная недостаточность и др.) как в ближайшие сроки после назначения высокодозной химиолучевой терапии, так и в отдаленном периоде. Коррекция этих осложнений может стать основной проблемой после ТГСК, особенно у детей.

Таким образом, актуален поиск новых комбинаций цитостатиков, обладающих не только высоким противоопухолевым эффектом, но и минимальными побочными реакциями как в ранний, так и в поздний периоды после ТГСК. Попытки интенсифицировать существующие режимы кондиционирования также связаны с тем, что, несмотря на использование высоких доз цитостатиков и лучевой терапии, рецидивы злокачественного заболевания остаются одной из основных причин смерти детей после ТГСК. В связи с вышеперечисленным предложена одна из новых комбинаций цитостатиков в качестве режима кондиционирования:

- бусульфан (16 мг/кг) + циклофосфан (120 мг/кг) + идарубицин* (42 мг/м²).

Перспективным направлением может стать внедрение липосомальной формы доксорубина — даунозома.

Подбор донора костного мозга (периферических стволовых клеток крови). Одним из основных факторов, определяющих успешность выполнения алло-ТКМ, является подбор совместимого по HLA-системе донора костного мозга (периферических стволовых клеток).

* Кроме цитостатиков в последние годы для подготовки больных к алло-ТГСК используются антилимфоцитарный и анти тимический глобулины (АЛГ и АТГ).

Гены МНС (большой комплекс гистосовместимости) человека расположены на коротком плече 6-й хромосомы. МНС играет центральную роль во многих иммунологических реакциях, обеспечивая кодирование антигенов гистосовместимости (трансплантационных антигенов) человека I, II и III класса (HLA-система). Эти антигены представляют собой мембранные гликопротеины, обнаруживаемые на поверхности практически всех клеток. HLA I класса содержат, по крайней мере, 17 генов и подразделяются на A, B, C локусы. В состав HLA II класса входит D-регион (кодирующий около 15 генов), который, в свою очередь, подразделяется на DR, DQ, DP, DN и DO субрегионы. Наиболее важным из них при алло-ТКМ является HLA DR-субрегион. Гены HLA III класса кодируют важные компоненты системы комплемента. Роль малых антигенов гистосовместимости (mH) для алло-ТГСК в настоящее время определяется.

Типирование HLA I класса и II класса может осуществляться при помощи специальных иммунных сывороток в лимфоцитотоксическом тесте, молекулярно-биологическими способами и с помощью моноклональных антител. Определение степени совместимости донора и реципиента по HLA II класса возможно в смешанной культуре лимфоцитов (*MLC — mixed lymphocyte culture*). Совместимый с реципиентом по HLA-системе I класса и II класса донор костного мозга является полностью совместимым донором. В случае различия по 1, 2 и 3 антигенам HLA-системы говорят о частично совместимом доноре костного мозга. Гаплоидентичность типлируемых клеток донора и реципиента свидетельствует об их полной несовместимости.

Донором костного мозга может являться полностью совместимый по HLA-системе здоровый человек в возрасте до 50 лет. В литературе упоминается о самом молодом доноре костного мозга, которому в момент его взятия было 4 месяца, вес донора составлял 3,95 кг. В случае отсутствия полностью совместимого донора костного мозга обсуждается использование частично совместимого по 1, 2 или 3 антигенам донора. При выборе донора костного мозга не имеют значения различия по группе крови и половой хромосоме.

Наследование генов МНС происходит в соответствии с классическими законами генетики. При этом потомки получают по одному гаплотипу от родителей и, следовательно, вероятность наличия полностью совместимых сиблингов в семье, имеющей 4 детей, равна 25%. Таким образом, подбор родственного донора костного мозга существенно ограничен при общей тенденции к снижению рождаемости. Только 30% больных в мире при показаниях к выполнению алло-ТКМ в конечном итоге имеют совместимого по HLA-системе родственного донора. В связи с этим (в том числе в России) большое значение приобретает развитие сети Регистров доноров костного мозга, людей, на добровольных началах согласных на эксфузию у них костного мозга. Самым большим регистром доноров костного мозга является Северо-

Американский Регистр доноров костного мозга, насчитывающий информацию об 4 500 000 потенциальных донорах костного мозга.

Подбор донора периферических стволовых клеток крови (ПСКК) осуществляется на основании принципов выбора донора костного мозга.

Взятие костного мозга. Взятие костного мозга выполняется под общей анестезией, хотя возможно использование перидуральной анестезии. Костный мозг аспирируется иглами с большим диаметром отверстия путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости с обеих сторон в шприцы, содержащие антикоагулянт (гепарин). Объем костного мозга, получаемый в результате эксфузии, не должен превышать 10–15 мл/кг массы тела донора. Клеточность костного мозга (трансплантата) не может быть менее $1,5 \times 10^6$ кг веса реципиента.

С целью профилактики развития острой РТПХ возможно удаление Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител из аллогенного донорского костного мозга перед его введением. Аутологичный костный мозг может быть очищен от примеси злокачественных клеток *in vitro* с использованием цитостатиков (мафосфамид и др.).

Аутологичный костный мозг после взятия, как правило, подвергается криоконсервированию с использованием криопротектора *диметилсульфоксида* (ДМСО) и программного замораживания. Механизм криозащитного действия криопротектора связан со способностью соединять молекулы воды, что приводит к замедлению вовлечения их в растущие кристаллы, что в свою очередь препятствует быстрому нарастанию осмомолярности среды и снижает осмотическую нагрузку на клетки. При этом скорость охлаждения 1–3° С/мин. до окончания этапа кристаллизации считается оптимальной. Хранение замороженных клеток осуществляется при –196° С в жидком азоте. Жизнеспособность ГСК в результате хранения оценивается методами культивирования в полужидких средах и с помощью моноклональных антител, специфичных для CD34+–клеток.

Процедура эксфузии костного мозга не вызывает серьезных осложнений у 99% доноров, однако развитие осложнений может быть обусловлено влиянием общей анестезии или состоянием после быстрой кровопотери.

Инфузия костного мозга реципиенту при алло-ТКМ или сингенной ТКМ производится внутривенно, капельно, через 24–48 часов после окончания химио- или лучевой терапии. Введение аутологичного костного мозга проводится тем же способом, максимально быстро после его размораживания при температуре +42 ... +45° С.

Взятие периферических стволовых клеток крови. До последнего времени основным источником ГСК при трансплантации был костный мозг (аллогенный, аутологичный). Вместе с тем ТКМ имеет ряд недостатков: необходимость общей анестезии, болевой синдром в месте эксфузии костного мозга, высокая вероятность контаминации опу-

холевыми клетками, кроме того, эксфузия костного мозга часто бывает невозможной у больных после лучевой и интенсивной терапии из-за гипоцеллюлярности костного мозга, а также у больных с массивным миелофиброзом. В связи с этим была предложена ТПСКК, физиологической основой которой явились данные о выходе стволовых клеток из костного мозга в кровь. ТПСКК имеет ряд преимуществ по сравнению с ТКМ:

- при получении ПСКК нет необходимости в общей анестезии, а следовательно, существует возможность взятия ПСКК амбулаторно;
- реконституция после режима кондиционирования гранулоцитарного, тромбоцитарного и эритроидного ростков происходит быстрее в случае ТПСКК;
- при использовании ауто-ПСКК вероятность примеси злокачественных клеток в трансплантате (при ремиссии заболевания) меньше, по сравнению с аутологичным костным мозгом;
- отсутствие необходимости проведения компонентной терапии после афереза ПСКК.

Совершенствование процедуры ТПСКК привело к разработке эффективных методов концентрации ПСКК. Взятие ПСКК осуществляется методом лейкоафереза с помощью клеточных сепараторов с перемежающимся током крови и постоянным током крови. Для получения ПСКК у детей существуют специальные камеры, позволяющие проводить аферез у ребенка, имеющего малый объем циркулирующей крови.

Мобилизация ПСКК может выполняться с помощью цитостатиков (циклофосфан в дозе 4–7 г/м², ифосфамид 5–7,5 г/м² и др.). Однако у детей основным средством для мобилизации ПСКК являются рекомбинантные ростовые факторы — гранулоцитарный (гранулоцитарно-макрофагальный) колониестимулирующий фактор (нейпоген, граноцит, лейкомакс) в дозе 10 мкг/кг/день в течение 5–6 дней. Аферез ПСКК проводят обычно на 4, 5, 6-й дни с начала введения КСФ. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4–10 раз), сопровождающееся повышением уровней клеток-предшественников различных линий гемопоэза и ГСК (CD34+-клеток). Критерием адекватности дозы ПСКК для ауто-ТПСКК является количество мононуклеаров 4–8,0 × 10⁸/кг или 2,0 × 10⁶/кг CD34+-клеток. При проведении алло-ТПСКК необходимое количество мононуклеаров должно быть более 7,0 × 10⁸/кг или CD34+-клеток более 5,0 × 10⁶/кг. Криоконсервирование ПСКК осуществляется методом, аналогичным замораживанию костного мозга.

Осложнения, связанные с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей. Особенностью ТГСК является необходимость профилактики и лечения различных осложнений, которые можно подразделить на следующие группы:

I. Осложнения раннего посттрансплантационного периода (возникают в течение 100 дней после ТГСК).

1. *Осложнения, связанные с назначением режима кондиционирования:*

а) панцитопения (количество гранулоцитов < 500 в 1 мкл крови, тромбоцитопения, анемия).

Период аплазии костного мозга после назначения режима кондиционирования часто осложняется развитием геморрагического синдрома, основной вклад в манифестацию которого вносит тяжелая тромбоцитопения. Показанием для переливания тромбоцитарной массы, полученной путем автоматического афереза, является снижение уровня тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$. Одна единица тромбоцитарной массы при этом содержит приблизительно $5,5 \times 10^{10}$ тромбоцитов. Необходимо отметить, что дополнительными компонентами в появлении геморрагических осложнений являются нарушения белково-синтетической функции печени, а вследствие этого — синтез основных факторов свертывания, а также повреждение целостности эндотелиальных клеток сосудов после высокодозной цитостатической терапии.

Снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л требует переливания эритроцитарной массы. Перед трансфузией все компоненты крови должны быть предварительно облучены в дозе не менее 25 Гр. Эффективность терапии компонентами крови является достаточно высокой, до развития признаков аллосенсибилизации, появление которых необходимо постоянно контролировать;

б) поражение желудочно-кишечного тракта, к которым относятся тошнота, рвота, мукозиты различной степени тяжести, эзофагит, гастродуоденит, диарея;

в) интерстициальный пневмонит — осложнение, наиболее часто встречаемое при использовании в качестве режима кондиционирования ТОТ;

г) поражение сердечно-сосудистой системы: гипертензия, гипотензия, нарушения ритма, эндокардит;

д) поражение почек и мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, геморрагический цистит (возникает наиболее часто после мегадоз циклофосфана), гемолитико-уремический синдром;

е) кожные поражения и аллопеция;

ж) нейротоксичность;

з) нарушение водно-электролитного баланса.

2. *Осложнения, связанные с инфекциями.* Развитие тяжелых иммунодефицитных состояний после ТГСК приводит к возникновению различных инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых и т. д.), возникающих практически у всех больных на том или ином этапе после ТКМ (сепсис, пневмонии, инфекции уrogenитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и др.). Для профилактики и лечения бактериальных инфекций используются сочетания антибиотиков широкого спектра действия, наибольшее значение из которых имеют:

а) β -лактамы: цефалоспорины (особенно 3 и 4 поколения), аминопенициллины (ампициллин, аугментин и т. д.), имипенем (тиенам), монобактамы (азтреонам);

б) сульфаниламидные препараты: триметоприм — сульфаметоксазол (бисептол) с целью профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*;

в) аминогликозиды: гентамицин, амикацин (амикин), тобрамицин;

г) фторхинолоны: ципрофлоксацин (ципробай), офлоксацин, пефлоксацин;

д) макролиды: эритромицин, кларитромицин;

е) карбопенымы: меронем.

В ряде случаев препаратами выбора становятся ванкомицин (ванколед), таргоцид, клиндамицин (далацин С). С целью усиления действия антибиотиков и эффективной нейтрализации эндотоксинов большое значение имеет своевременное применение антител класса IgM (пентаглобин).

Для лечения глубоких микозов (кандидоза, аспергиллеза и т. д.) в последние годы широко используют амфотерицин В (фунгизон, липосомальная форма — амбизом), а также итраконазол, кетоконазол.

Тяжелым осложнением после ТГСК является развитие цитомегаловирусной (ЦМВ) пневмонии. В качестве профилактики и терапии этой инфекции применяются виростатики (ганцикловир, фоскарнет) и препараты, являющиеся специфическими ЦМВ-нейтрализующими антителами (цитотект). Существенной мерой профилактики ЦМВ инфекции остаются скрининг доноров ГСК и доноров компонентов крови на наличие ЦМВ-носительства и использование лейкоцитарных фильтров при переливании эритроцитарной и тромбоцитарной масс. Из противовирусных препаратов широкое распространение получил ацикловир.

3. *Острая реакция «трансплантат против хозяина»*. При алло-ТКМ наиболее грозным осложнением и одной из основных причин смерти остаются острая реакция «трансплантат против хозяина» (о. РТПХ, *graft versus host disease* — GVHD), которая возникает в 30—60% случаев и обычно сопровождается появлением признаков приживления донорского костного мозга. В патогенезе этого осложнения лежит отсутствие полной совместимости клеток донора и реципиента по HLA-системе и реакция зрелых донорских Т-лимфоцитов на клетки реципиента. При выполнении алло-ТКМ от неродственного совместимого донора костного мозга вероятность развития о. РТПХ возрастает до 80%. Острая РТПХ подразделяется на I, II, III и IV степени в зависимости от интенсивности клинических проявлений. Существуют данные о взаимосвязи проявлений о. РТПХ с развитием в последующем рецидива злокачественного заболевания, поскольку параллельно о. РТПХ проходит так называемая реакция «трансплантат против лейкоза» (*graft versus*

leukemia — GVL). Таким образом, о. РТПХ I и II степени является желательной, поскольку ее течение либо не требует специального лечения, либо находится под контролем. Это же касается о. РТПХ III и IV степени, но ее появление крайне опасно, так как терапия этого состояния часто бывает безуспешной (при о. РТПХ III и IV степени смертность достигает 80–100%).

Клиническими проявлениями о. РТПХ являются:

- поражение кожи в виде сыпи, в более тяжелых случаях разрушение эпидермиса, образование булл;
- нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе);
- поражение печени, сопровождающееся желтухой.

Для профилактики о. РТПХ используются циклоспорин или сочетание его с другими иммунодепрессантами (метотрексат, глюкокортикоиды, АТГ, иммуран), а также удаление Т-лимфоцитов из трансплантируемых клеток костного мозга. Лечение о. РТПХ проводится большими дозами глюкокортикоидов, возможно применение моноклональных антител, специфичных для Т-лимфоцитов.

4. *Реакция отторжения (неприжизнения) донорских гемопоэтических стволовых клеток* сопровождается развитием панцитопении и признаками аплазии костного мозга и возникает у 1–3% больных после алло-ТГСК. Вероятность ее значительно возрастает (до 20%) у больных с апластической анемией, аллоиммунизированных множественными гемотрансфузиями до алло-ТГСК пациентов, а также получивших донорский костный мозг от частично совместимого донора или после удаления Т-лимфоцитов.

Мерами профилактики развития реакции отторжения (неприжизнения) являются проведение режима кондиционирования в полных дозах, а также назначение иммунодепрессантов в течение длительного периода времени после алло-ТГСК. При подозрении на отторжение (неприжизнение) трансплантата становится необходимым применение ростовых факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ, эритропоэтин).

5. *Веноокклюзионная болезнь печени*. Одним из тяжелых осложнений является веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), которая возникает у 10–60% больных после ТГСК. Синдром обусловлен повреждением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатических препаратов. Клинически ВОБ характеризуется желтухой, быстрым увеличением размеров печени, прибавкой веса, асцитом, болями в эпигастральной области и правой половине живота. При тяжелом течении ВОБ развиваются почечная недостаточность (гепаторенальный синдром), тромбоцитопения, резистентная к переливанию тромбомасса, печеночная энцефалопатия. Первые признаки ВОБ могут обращать на себя внимание начиная с 10–14 дней после ТГСК. Терапия ВОБ очень сложна и включает комплекс мероприятий, направленных на поддержание водно-электролит-

ного баланса, мочегонных (альдостерон, фуросемид), при развитии почечной недостаточности показан гемодиализ.

В качестве мер профилактики развития ВОБ используются малые дозы гепарина (150 У/кг/день) и простагландин Е.

II. Осложнения позднего посттрансплантационного периода (возникают позднее 100 дней после ТГСК).

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хр. РТПХ) наблюдается в 33% случаев после алло-ТКМ от HLA-совместимого донора костного мозга и может возникнуть как самостоятельно, так и быть продолжением в течении о. РТПХ.

Клиническими проявлениями хр. РТПХ являются склеротические изменения кожи, эритродермия, депигментация (гиперпигментация), аллопеция, поражение желудочно-кишечного тракта (с развитием синдрома мальабсорбции), легких, печени, суставов, мышц, глаз, атрофия лимфоидных органов. Несмотря на клинические симптомы, сходные с различными аутоиммунными заболеваниями, например склеродермией, подобие не является полным вследствие редкого развития осложнений со стороны пищевода и почек. Хроническая РТПХ подразделяется на *ограниченную* и *распространенную*, в первую очередь — в зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени. Терапия хр. РТПХ проводится циклоспорином и глюкокортикоидами. Возможно сочетание с другими иммунодепрессантами (иммуран).

Задержка роста является особенностью течения посттрансплантационного периода у детей. Наиболее часто это осложнение встречается при включении в режим кондиционирования ТОТ и связано с влиянием больших доз облучения на синтез гипофизом гормона роста (ГР). Дефицит ГР наблюдается у 90% детей, подвергшихся облучению головы в момент режима кондиционирования и получавших эту терапию на этапе до ТГСК, а также у 40% детей, получивших облучение только в момент ТГСК.

Нарушение функции репродуктивных органов и щитовидной железы. Изменение функции репродуктивных органов связано с непосредственным влиянием высокодозной химиотерапии и лучевой терапии. Менее чем у 10% женщин восстанавливается функция яичников в течение 3–7 лет после ТГСК. Сперматогенез полностью отсутствует после проведения лучевой терапии, однако в течение длительного периода времени возможно его восстановление, поскольку имеются данные о рождении детей у мужчин, получивших в качестве режима кондиционирования лучевую терапию и бусульфан.

Нарушение функции щитовидной железы различной степени возникает у 40% больных после ТГСК и чаще всего развивается у детей с лимфогранулематозом, подвергшихся облучению шеи в соответствии с протоколом лечения.

Поражение глаз в виде кератоконъюнктивита наиболее часто сопутствует развитию хр. РТПХ. Возникновение катаракты является

осложнением высокодозной лучевой терапии и диагностируется у 20% больных, имевших в режиме кондиционирования фракционированное ТОТ.

Возникновение вторичной опухоли. У больных после ТГСК увеличен риск возникновения вторичной опухоли, что связано с назначением режимов кондиционирования, в состав которых входят алкилирующие препараты и высокодозная лучевая терапия, а также с длительным применением иммунодепрессантов. Вероятность развития вторичной опухоли больше у пациентов, возраст которых был менее 30 лет в момент ТГСК? и увеличивается параллельно длительности жизни после ТГСК. Имеются данные о следующих вторичных опухолях, причиной которых является ТГСК: злокачественная лимфома, лимфогранулематоз, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, опухоли головного мозга, меланома, гепатоцеллюлярный рак, остеогенная саркома, рак щитовидной железы.

Рецидивы основного заболевания. Рецидивы злокачественного заболевания являются частой причиной смерти после ТГСК. В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяют использованию иммунотерапии в посттрансплантационном периоде, особенно после проведения ауто-ТГСК. В качестве иммуномодуляторов возможно применение рекомбинантных: интерлейкина-2, интерферонов (*интрон А, роферон*), а также других препаратов.

Роль гемопоэтических ростовых факторов в интенсивной химиотерапии и ТГСК. Одним из наиболее важных этапов после выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является период аплазии костного мозга и периферической панцитопении, который сопровождается развитием инфекционных (бактериальных, грибковых, вирусных и др.) и геморрагических осложнений, вызванных гранулоцитопенией, иммунодефицитным состоянием и тромбоцитопенией. Менее выраженным, хотя и достаточно сильным, миелотоксическим эффектом обладают цитостатические препараты, используемые в современных схемах терапии злокачественных заболеваний системы крови и солидных опухолей.

Мерами профилактики развития тяжелых инфекций могут быть: назначение антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов в профилактических дозах, а также укорочение продолжительности периода костномозговой недостаточности с помощью ростовых факторов (цитокинов). Терапия цитокинами также уменьшает вероятность развития тяжелых осложнений, связанных с геморрагическим диатезом.

Применение ростовых факторов необходимо для мобилизации периферических стволовых клеток крови (ПССК) и в качестве иммуномодулирующих препаратов при использовании иммунотерапии как метод профилактики развития рецидивов злокачественного заболевания.

Кроветворение — постоянный процесс пролиферации и дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) и клеток-предшественников различных линий под действием ростовых факторов (цитокинов) в форменные элементы периферической крови. Основопологающим свойством ГСК является способность к длительному самоподдержанию. Однако пул ГСК неоднороден по этому свойству, что связано с появлением ограничения способности ГСК к самоподдержанию по мере дифференцировки клетки в направлении одной из линий гемопоэза. Действие ростовых факторов кроветворения осуществляется как на уровне пула ГСК, так и на уровне клеток-предшественников грануломоноцитопозза, эритропозза, тромбоцитопозза, лимфопозза. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является идеальной моделью для изучения кроветворения *in vivo* у человека, что обусловлено назначением высокодозной химиолучевой терапии и последующим введением ГСК на фоне полного истощения костного мозга клетками различных уровней дифференцировки.

Необходимость применения ростовых факторов после ТГСК и интенсивной ПХТ была подтверждена после получения следующих клинических результатов: эндогенная продукция цитокинов оказывает влияние на кроветворение, дополнительное введение специфических стимуляторов грануломоноцитопозза и эритропозза увеличивает скорость восстановления костного мозга и уменьшает период гранулоцитопении и анемии после ТГСК и интенсивной ПХТ, несмотря на то, что при определении ростовых факторов в сыворотке крови больных выявлено отсутствие корреляции между уровнем ключевых цитокинов и скоростью приживания костного мозга после ТГСК. В эксперименте на животных установлено, что стимулирующим эффектом также обладают тромбоцитарные факторы роста.

Использование ростовых факторов в клинике стало возможным благодаря созданию рекомбинантной технологии, клонированию генов, ответственных за синтез молекул факторов роста кроветворения, и установлению их аминокислотной последовательности.

Не останавливаясь подробно на всех известных к настоящему времени ростовых факторах (их около 20), выделим группу цитокинов, которые либо уже широко используются в клинической практике, либо находятся на стадии проведения фармакологических испытаний.

В качестве медицинских препаратов существуют следующие ростовые факторы: *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор* (Г-КСФ); *гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор* (ГМ-КСФ); *эритропоэтин*; *интерлейкин-2* (ИЛ-2).

Г-КСФ является протеином, состоящим из 207 аминокислот, с молекулярным весом 18–22 кДа, ген которого расположен на 17-й хромосоме. Механизм действия Г-КСФ направлен на регуляцию пролиферации клеток-предшественников гранулоцитов (колониобразующих единиц гранулоцитов — КОЕ-Г), индуцирует выброс гранулоцитов из костного мозга, увеличивает фагоцитарную и цитотоксическую актив-

ность гранулоцитов, обладает синергизмом действия с ГМ-КСФ, интерлейкином-3. Г-КСФ синтезируется моноцитами, фибробластами, мезотелиальными и эндотелиальными клетками. Фармакологическое название — *нейтоген* (фирма «Хоффман-ля Рош Лтд»), *граноцит* (фирма «Рон-Пуленк Рорер»).

ГМ-КСФ — гликозилированный протеин, состоящий из 127 аминокислот с молекулярным весом 14–15 кДа, ген этого фактора расположен на 5-й хромосоме. Действие ГМ-КСФ направлено на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников грануломоноцитопоэза (колониеобразующих единиц гранулоцитов и моноцитов — КОЕ-ГМ), активацию фагоцитарной и цитотоксической активности гранулоцитов и эозинофилов, продукцию тромбоцитов, индукцию синтеза фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (IL-1). Действует как синергист с Г-КСФ и эритропоэтином. Синтез ГМ-КСФ осуществляется В- и Т-лимфоцитами, моноцитами, тучными, мезотелиальными и эндотелиальными клетками, фибробластами. Фармакологическое название — *лейкомакс* (фирма «Новартис»).

Показания к назначению Г-КСФ и ГМ-КСФ являются:

- ускорение восстановления кроветворения после ТГСК или интенсивной ПХТ;
- терапия костномозговой недостаточности при развитии реакции отторжения (неприживления) после ТГСК. В силу некоторого различия в механизме действия обсуждается возможность последовательного применения ГМ-КСФ и затем Г-КСФ после ТГСК;
- обеспечение поддерживающей терапии при возникновении инфекционных осложнений. Для этих целей препараты применяются в дозах: Г-КСФ — 5–10 мкг/кг/день; ГМ-КСФ — 5–10 мкг/кг/день;
- стимуляция костного мозга с целью получения периферических стволовых клеток крови (ПСКК). Препараты применяются в дозе: Г-КСФ, ГМ-КСФ — 10 мкг/кг/день в течение 5–6 дней.

Эритропоэтин — гликопротеин, включающий 193 аминокислоты, содержит сиаловую кислоту, молекулярный вес — 14–39 кДа. Ген эритропоэтина находится на 7-й хромосоме. Синтез этого фактора в основном осуществляется клетками почек и в небольшом количестве печени. Эритропоэтин является колониестимулирующим фактором для клеток-предшественников эритропоэза (бурст-образующих единиц эритропоэза — БОЕ-эр, колониеобразующих единиц эритропоэза — КОЕ-эр), стимулирует их пролиферацию, созревание и синтез гемоглобина, а также ранний выход ретикулоцитов в периферическую кровь. Обладает синергизмом действия с ГМ-КСФ и IL-3.

Показания к назначению эритропоэтина после ТГСК:

- ускорение восстановления кроветворения;
- терапия костномозговой недостаточности при развитии реакции отторжения (неприжизнения);

Необходимо отметить, что эритропоэтин не нашел столь широкого применения после ТГСК и практически не используется после интенсивной ПХТ, как факторы роста грануломоноцитопоза, поскольку длительность жизни эритроцитов значительно больше длительности жизни гранулоцитов и наиболее удобным способом коррекции анемии остаются гемотрансфузии. Однако ввиду возможности развития выраженных реакций на переливание эритроцитарной массы и алло-сенсibilизации эритропоэтин может быть препаратом выбора после ТГСК. Уменьшение количества гемотрансфузий также снижает вероятность передачи вирусных инфекций компонентами крови. Фармакологическое название — *эпоэтин-альфа, эпоген, эпрекс*. Препарат применяется в дозе: 75–200 У/кг/день.

Интерлейкин-2 (IL-2) — протеин, включает 133 аминокислотные последовательности, молекулярный вес — 15,4 кДа. Ген интерлейкина-2 расположен на 4-й хромосоме. Эффект IL-2 направлен на пролиферацию Т-лимфоцитов, модуляцию функции Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров (ЕК-клетки), моноцитов. Особенностью действия IL-2 является способность индуцировать повышение естественного противоопухолевого иммунитета путем образованием пула лимфокин-активированных клеток (ЛАК) из ЕК-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов. IL-2 вызывает продукцию других цитокинов: интерферонов, ГМ-КСФ, ФНО. IL-2 синтезируется Т-лимфоцитами. Фармакологическое название — *пролейкин («Цетус»)*.

Показанием к назначению IL-2 после ауто-ТГСК и интенсивной ПХТ является проведение иммунотерапии с целью профилактики развития рецидива злокачественного заболевания. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу возможности использования IL-2 в будущем после алло-ТГСК, как препарата, индуцирующего реакцию «трансплантат против лейкоза» в том случае, если будут созданы протоколы, исключающие при этом провокацию реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Препарат применяется в дозе: от 0,5 до $9,0 \times 10^6$ У/м² (ежедневно или 1 раз в 2–3 дня).

Перспективность коррекции нарушений системы крови с помощью цитокинов приводит к необходимости создания целого ряда новых препаратов. В настоящее время стадию фармакологических или клинических испытаний проходят следующие ростовые факторы: интерлейкин-3 (IL-3, мульти-КСФ); интерлейкин-11 (IL-11); тромбопоэтин; интерлейкин-1 (IL-1); фактор стволовых клеток; интерлейкин-6 (IL-6).

IL-3 — мономерный гликопротеин с молекулярным весом 28 кДа, ген которого находится на 5-й хромосоме. IL-3 осуществляет эффект

на уровне ГСК путем регуляции пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников различных линий кроветворения. ИЛ-3 оказывает влияние на дифференцировку остеокластов, продукцию тучных клеток, увеличение синтеза базофилами IgE-стимулированного гистамина. ИЛ-3 синтезируется Т-клетками, эозинофилами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и клетками тимуса. Потенциальный клинический эффект: ускорение продукции гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов.

ИЛ-11 — негликозилированный гликопротеин, имеет молекулярную массу 20 кДа, ген которого расположен на 19-й хромосоме. Механизм действия ИЛ-11 направлен на пролиферацию ГСК, зрелых В-лимфоцитов, пролиферацию клеток-предшественников мегакариоцитопоэза (синергизм действия с ИЛ-3, ИЛ-6, тромбопоэтином). Синтезируется стромальными клетками. Потенциальный клинический эффект: ускорение продукции тромбоцитов.

Тромбопоэтин — протеин, молекулярная масса 40–47 кДа, ген которого расположен на 3-й хромосоме. Эффект тромбопоэтина направлен на регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников тромбоцитопоэза с последующим осуществлением полной программы развития до появления зрелых тромбоцитов в периферической крови. Выявлен синергизм действия с ИЛ-3, фактором стволовых клеток, ИЛ-6, ИЛ-11. Потенциальный клинический эффект: ускорение продукции тромбоцитов.

Фактор стволовых клеток — протеин, молекулярная масса 110–160 кДа, ген которого расположен на 12-й хромосоме. Механизм действия осуществляется воздействием на пролиферацию ГСК, является синергистом многих факторов роста (ИЛ-3, ГМ-КСФ, ИЛ-11, ИЛ-6 и др.). Вызывает пролиферацию тучных клеток и секрецию ими гистамина. Синтезируется стромальными клетками костного мозга. Потенциальный клинический эффект: ускорение продукции гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов.

ИЛ-6 — гликопротеин, молекулярная масса 26 кДа, ген расположен на 7-й хромосоме. Биологический эффект направлен на созревание В-лимфоцитов, индукцию синтеза иммуноглобулинов, противовирусную активность, а также на дифференцировку клеток-предшественников тромбоцитопоэза и продукцию тромбоцитов. ИЛ-6 действует как синергист с ИЛ-3, фактором стволовых клеток, ИЛ-11, эритропоэтином, тромбопоэтином. Синтезируется В- и Т-лимфоцитами, моноцитами, стромальными клетками костного мозга, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, астроцитами, мезангиальными клетками. Потенциальный клинический эффект: ускорение продукции тромбоцитов.

ИЛ-1 — протеин, молекулярная масса 17 кДа, ген которого расположен на 2-й хромосоме. ИЛ-1 — один из наиболее многофункциональных факторов роста, проявляет себя как синергист других ростовых факторов, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6,

IL-7, IL-8, Г-КСФ, GM-КСФ, ФНО, интерферонов, вызывает выброс гистамина базофилами, активирует В- и Т-лимфоциты, увеличивает активность ЕК-клеток, резорбцию кости. Синтезируется моноцитами, нейтрофилами, В- и Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, дендритными клетками. Потенциальный клинический эффект, как фактора роста, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гемопоэза, сомнителен ввиду многочисленности побочных реакций и наличия более специфически действующих ростовых факторов, однако может быть использован в будущем как препарат, обладающий радиопротекторным действием.

PIXY 321 — новый, гибридный, синтетически созданный цитокин, состоящий из рекомбинантных GM-КСФ и IL-3 человека. Клинические испытания выявили положительный эффект этого препарата, направленный на более быстрое восстановление гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов после ауто-ТКМ у детей и взрослых.

Таким образом, в настоящее время роль ростовых факторов кроветворения после ТКС и интенсивной ПХТ приобретает все большее значение, поскольку их использование в протоколах современной цитостатической терапии позволяет значительно улучшить качество сопутствующей терапии, что, в свою очередь, оказывает существенный эффект на общий результат терапии.

ГЕМОКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Для проведения трансфузионной терапии применяется донорская кровь, компоненты и препараты крови.

Кровь — это жидкая ткань, осуществляющая в организме транспорт различных химических веществ, состоящая из жидкой части (плазмы) и взвешенных в ней клеточных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Сложный состав крови позволяет обеспечить ее многочисленные функции: дыхательную, питательную, экскреторную, гемостатическую, регуляторную, терморегуляторную и защитную.

Переливание крови следует рассматривать как операцию по пересадке тканей организма, что может осложниться отторжением клеточных и плазменных элементов, развитием аллосенсибилизации к антигенам клеточных элементов и белков крови, а также развитием реакции «трансплантат против хозяина».

Накопленный к настоящему времени экспериментальный и клинический опыт показал, что переливание цельной консервированной донорской крови со стимулирующей, питательной, дезинтоксикационной и иммуномодулирующей целью нецелесообразно. Цельную кровь в последние годы используют лишь при массивных и продолжающихся кровотечениях и в случаях отсутствия необходимых гемоком-

понентов (эритромаcсы, плазмы свежезамороженной и т. д.). В основном рекомендуется использование трансфузий компонентов крови, при которых в сосудистое русло больного вводятся только конкретные недостающие составные части крови.

Компоненты крови. В клинической практике широкое применение нашли *эритроцитная масса, плазма свежезамороженная, концентрат тромбоцитов, концентрат лейкоцитов, криопреципитат* и др.

Эритроцитная масса (ЭМ) — это основной компонент крови, который получают после удаления большей части плазмы либо после отстаивания, либо после центрифугирования цельной крови. Эта трансфузионная среда содержит не менее 70% эритроцитов. По сравнению с цельной кровью ЭМ содержит меньшее количество клеточных и белковых антигенов и антител, консервирующего раствора, продуктов распада клеток.

Трансфузии ЭМ показаны при следующих состояниях:

- острые постгеморрагические анемии (травмы, сопровождающиеся кровопотерей, желудочно-кишечные кровотечения, кровопотеря при хирургических операциях, в родах и т. д.);
- тяжелые формы железодефицитных анемий, особенно у пожилых лиц при наличии выраженных изменений гемодинамики, V_{12} , фолиеводефицитные анемии при коматозных состояниях;
- анемии, сопровождающие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и других органов и систем, интоксикации при отравлениях, ожогах, гнойной инфекции и т. д.;
- анемии, сопровождающие депрессии кроветворения (острые и хронические лейкозы, апластические анемии, миеломная болезнь и др.).

При острых кровопотерях показанием для переливания ЭМ служит не только снижение уровня гемоглобина и гематокрита, но и появление общих циркуляторных нарушений. В то же время при хронических кровопотерях и недостаточности кроветворения в большинстве случаев лишь падение гемоглобина ниже 80 г/л, а гематокрита — ниже 0,25 является основанием для трансфузии ЭМ.

При наличии выраженного анемического синдрома абсолютных противопоказаний для переливания ЭМ не существует. Относительными противопоказаниями являются: острый и подострый септический эндокардит, прогрессирующее развитие острого гломерулонефрита, хроническая почечная и острая печеночная недостаточность, декомпенсация кровообращения, недостаточность кровообращения II—III степени различного генеза, тяжелые расстройства мозгового кровообращения и т. д. С особой осторожностью следует назначать ЭМ при тромбофилических и тромбоэмболических состояниях.

Перед переливанием крови и всех видов ЭМ врач обязан записать историю болезни:

1. Показания к трансфузии.

2. Паспортные данные с каждой емкости с кровью или ЭМ (фамилию и инициалы донора, группу крови, резус-принадлежность, номер емкости и дату заготовки).
3. Результат контрольной проверки групповой принадлежности крови больного по системе АВ0.
4. Результат групповой принадлежности крови донора по системе АВ0, взятой из емкости с кровью.
5. Результат пробы на совместимость групп крови донора и реципиента по системе АВ0.
6. Результат пробы на совместимость по резус-фактору.
7. Результат биологической пробы.

В лечебной практике может использоваться ЭМ нескольких видов:

— ЭМ *нативная* с гематокритом 0,65–0,8;

— Эритроцитная *взвесь* — ЭМ в ресуспендирующем, консервирующем растворе (соотношение эритроцитов и раствора определяет ее гематокрит, а состав раствора — длительность хранения);

— ЭМ, *обедненная лейкоцитами и тромбоцитами* (ЭМОЛТ). Эту трансфузионную среду получают из цельной крови, ЭМ или замороженных эритроцитов путем их отмывания в изотоническом растворе хлорида натрия или специальных отмывающих средах. Она содержит не более 30% лейкоцитов, 10% тромбоцитов и не менее 70% эритроцитов от исходного содержания их в дозе консервированной крови, ЭМОЛТ представляет собой ареактогенную трансфузионную среду и ее трансфузии показаны больным, сенсibilизированным к белкам плазмы, тканевым антигенам и антигенам лейкоцитов и тромбоцитов;

— ЭМ *замороженная* — взвесь эритроцитов, сохраняемая в замороженном состоянии при заданных температурных режимах в присутствии ограждающего раствора, который подвергается отмыванию после размораживания ЭМ. Обычно в качестве криопротектора используют глицерин в различных концентрациях. Замороженные эритроциты хранятся при различных температурных режимах: –196, –80, –30 °С в зависимости от концентрации криопротектора. Эта трансфузионная среда практически не содержит примеси лейкоцитов, тромбоцитов, плазменных белков и клеточного детрита. Ее трансфузии показаны больным для профилактики развития аллосенсибилизации к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов и клеточным белкам, а также пациентам с уже развившейся аллосенсибилизацией.

С целью максимального удаления из ЭМ примеси лейкоцитов и тромбоцитов, что особенно важно у больных в посттрансплантационном периоде после трансплантации гемопоэтических клеток, в последние годы все шире используют специальные фильтры, выпускаемые зарубежными фирмами «Baxter», «Pall» и т. д., позволяющие удалять до 99,9% лейкоцитов и тромбоцитов. Использование этих фильтров у детей практически предотвращает развитие аллосенсибилизации к

антигенам лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшает возможность заражения цитомегаловирусной инфекцией, СПИДом.

Тромбоконцентрат (ТК), выделенный из донорской крови, — это суспензия жизнеспособных и гемостатически активных тромбоцитов в плазме, приготовленная методом серийного центрифугирования доз консервированной крови от различных доноров или методом тромбоцитафереза от одного донора. Минимальная терапевтическая доза, необходимая для предотвращения спонтанных тромбоцитопенических геморрагий составляет $2,8-3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов ($0,5-0,7 \times 10^{11}$ на 10 кг веса тела больного или $2-2,5 \times 10^{11}$ на m^2 поверхности тела).

Показаниями для назначения трансфузий ТК являются:

- недостаточное образование тромбоцитов — амегакариоцитарная тромбоцитопения при лейкозах, апластических анемиях, депрессиях костномозгового кроветворения в результате лучевой и цитостатической терапии, острая лучевая болезнь;
- повышенное потребление тромбоцитов (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в фазе гипокоагуляции);
- функциональная неполноценность тромбоцитов при различных тромбоцитопатиях.

При отсутствии спонтанной кровоточивости на фоне цитостатической терапии сам по себе низкий уровень тромбоцитов (20×10^9 л) не является показанием к переливанию ТК. На фоне глубокой тромбоцитопении (5×10^9 л) абсолютным показанием к трансфузии ТК является возникновение геморрагий на коже, локальных кровотечений (носовых, желудочно-кишечных, маточных, гематурии). Переливание ТК не показано при иммунных тромбоцитопениях.

ТК должны храниться в условиях, которые гарантируют сохранение их жизнеспособности и гемостатического потенциала. Для ТК, изготовленных в полимерных контейнерах типа «Компопласт», срок хранения при температуре $20-24^\circ C$ не должен превышать 72 часов при условии автоматического перемешивания с помощью специальных тромбомиксеров. При заготовке ТК в специальные полимерные контейнеры для длительного хранения ТК (фирмы «Baxter», NPVI и др.) этот срок может быть продлен до 5 суток при условии хранения в тромбомиксере.

ТК может сохраняться также и при ультранизких температурах ($-196^\circ C$, $-80^\circ C$) в присутствии ограждающих растворов: «Тромбокриодмац», диметилсульфоксид, гидроксипропилкрахмал. В таких случаях срок хранения ТК может увеличиваться до нескольких лет. После размораживания ТК может быть перелит больному. Лечебная доза размороженного ТК должна содержать не менее $2,0 \times 10^{11}$ клеток.

При многократных переливаниях ТК у некоторых больных может возникнуть рефрактерность к повторным трансфузиям тромбо-

цитов, связанная чаще всего с образованием антител к антигенам системы HLA, а также к тромбоцитарным антигенам. Для профилактики развития рефрактерности, особенно у детей, следует использовать ТК с минимальной примесью лейкоцитов, полученные от одного донора методом тромбоцитафереза. Максимального удаления лейкоцитов из ТК можно достигнуть, используя лейкоцитарные фильтры для ТК фирм «Baxter», «Pall» и др. Для достижения лечебного эффекта у сенсibilизированных больных следует применять подбор пары «донор–реципиент» с учетом антигенов системы HLA, в некоторых случаях предварительно может быть применен лечебный плазмаферез.

При переливании ЭМ и ТК у пациентов в состоянии иммуносупрессии всегда следует учитывать возможность развития посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина», обусловленной выработкой донорскими лимфоцитами антител против антигенов хозяина. С целью инактивации донорских лимфоцитов успешно используется метод облучения гемокомпонентов γ -лучами в дозе 15–25 Грей. Абсолютными показаниями к проведению γ -облучения гемокомпонентов являются развитие иммунодефицитных состояний после трансплантаций костного мозга (аллогенных и аутологичных), а также наличие врожденного иммунодефицита с дефектом Т-лимфоцитов. Относительно показано облучение гемокомпонентов при переливании их недоношенным новорожденным, осуществлении обменных переливаний при гемолитической болезни новорожденных, у пациентов с острыми лейкозами, лимфомами, у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию по поводу солидных опухолей, а также при переливании компонентов крови от близких родственников.

Плазма — это жидкая часть крови, в состав которой входит большое количество биологически активных веществ: белки, липиды, углеводы, ферменты, витамины, гормоны и др. Наиболее эффективно применение плазмы свежезамороженной (ПСЗ) ввиду практически полного сохранения биологических функций и возможности ее длительного хранения. Другие виды плазмы — *нативная* и *лиофилизированная* (сухая) — в значительной мере теряют свои лечебные свойства в процессе приготовления. Их клиническое применение должно быть ограничено.

ПСЗ получают либо методом плазмафереза от одного донора, или из доз консервированной крови посредством ее центрифугирования и последующего замораживания при температуре -45°C в течение первых четырех часов от момента заготовки. ПСЗ может храниться в электрохолодильнике при температуре -30°C в течение 12 месяцев. Непосредственно перед переливанием плазму оттаивают на водяной бане при температуре $+35 \dots +37^{\circ}\text{C}$. ПСЗ должна быть одной группы с кровью больного по системе АВ0, перед ее переливанием пробы на групповую совместимость не проводятся, но обязательным является про-

ведение биологической пробы. Размороженная плазма до переливания может сохраняться не более часа, повторное замораживание ее недопустимо.

Показаниями к переливанию ПСЗ является необходимость коррекции объема циркулирующей крови при массивных кровотечениях, необходимость нормализации гемодинамических показателей. Трансфузии ПСЗ также показаны при ожоговой болезни во всех клинических фазах, при гнойно-септических процессах, при коагулопатиях с дефицитом II, V, VII, XII факторов свертывания крови, при гемофилических кровотечениях и кровоизлияниях любой локализации, при тромботических процессах на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Переливание ПСЗ противопоказано больным, сенсibilизированным к парентеральному введению белка.

Криопреципитат. Криопреципитированный антигемофильный фактор представляет собой нерастворимую при охлаждении часть плазмы, полученную из ПСЗ.

Отделение плазмы от осадка криопреципитата производят немедленно после окончания центрифугирования, оставляя в контейнере 20–25 мл жидкости. Немедленно после получения криопреципитат замораживают при температуре -45°C , срок годности криопреципитата при его хранении при температуре -30°C составляет три месяца. Активность VIII фактора в одной дозе криопреципитата должна быть не менее 90 международных единиц. Непосредственно перед переливанием криопреципитат оттаивают на водяной бане при температуре $+35 \dots +37^{\circ}\text{C}$. Криопреципитат может быть также высушен лиофильно, в таком случае срок его годности составляет 12 месяцев.

Показаниями к использованию криопреципитата являются случаи кровотечений и кровоизлияний любой локализации у больных гемофилией А.

Препараты крови. Альбумин является одним из важнейших белков плазмы крови. 1 г альбумина равноценен 18 мл нативной плазмы и способен связать такое же количество жидкости. 5% раствор альбумина имеет такое же коллоидно-осмотическое давление, как и жидкая плазма. Альбумин обладает и другими функциями — поддержание реологических свойств крови, обеспечение транспорта различных метаболитов и лекарственных средств. В зависимости от концентрации (5%, 10%, 20%) препарат имеет различную вязкость и, соответственно, различную реологическую активность. Основным источником получения альбумина служит донорская плазма. Основными показаниями к использованию альбумина служат гипоальбуминемия и гиповолемия. После трансфузий альбумина объем циркулирующей крови увеличивается на величину, превосходящую введенный объем препарата. Это связано с перемещением жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистое. Значительным преимуществом альбумина перед плазмозамещающими растворами является его способность

длительно удерживаться в сосудистом русле реципиента (до 24 часов). При гипертензии, сердечной недостаточности целесообразно вводить альбумин медленно в виде 5% раствора. Разовая доза 5% раствора альбумина колеблется от 200 до 1000 мл. Хранят растворы альбумина при температуре +2 ... +8 °С в течение трех лет.

Протеин — препарат, аналогичный альбумину. Основную массу белка в нем составляет альбумин, что и определяет его лечебный эффект. По своей коллоидно-осмотической активности протеин близок к нативной плазме, что позволяет применять его для увеличения объема циркулирующей плазмы. Разовая доза протеина составляет 200–500 мл, суточная — до 1000 мл. У детей он практически не используется.

Современные кровезаменители. Кровезаменителями называют лечебные растворы, предназначенные для замещения утраченных или нормализации нарушенных функций крови. Применимы к таким растворам и термины плазмозаменители и гемокорректоры.

Плазмозаменители широко применяются в клинической медицине для поддержания и коррекции основных показателей гомеостаза при различных патологических состояниях. Они отличаются высокой эффективностью, целенаправленностью, их переливание производится без учета групповой принадлежности крови реципиента. Они имеют длительные сроки хранения, хорошо транспортируются.

Наиболее широкое применение нашли нижеперечисленные группы кровезаменителей.

I. Гемодинамические (противошоковые) кровезаменители. Эти растворы предназначены для нормализации показателей центральной и периферической гемодинамики (увеличение АД, ЦВД, ОЦК, минутного и систолического объема крови, скорости циркуляции крови, улучшение микроциркуляции крови), нарушающихся при кровопотере, механической травме, ожоговом шоке, различных заболеваниях внутренних органов. Хорошим гемодинамическим эффектом обладают препараты на основе декстрана, желатина и гидроксипропилкрахмала.

1. Препараты на основе декстрана. Декстран представляет собой полисахарид бактериального происхождения, продуцируемый микроорганизмами *Leuconostoc Mesenteroides* при выращивании их в среде с наличием сахарозы. Для получения лечебного препарата декстран подвергают кислотному гидролизу и молекулярному фракционированию с выделением необходимой молекулярной массы:

а) среднемолекулярные декстраны — полиглокин, полифер, макродекс, интрадекс, плазмодекс, рондекс и др. Эти препараты состоят из среднемолекулярной фракции декстрана со средней молекулярной массой 60 000–80 000. При внутривенном введении они быстро и стойко увеличивают ОЦК, поднимают АД. В кровеносном русле они циркулируют от 3 до 7 суток. Реакции на введение этих препаратов наблюдаются крайне редко и носят аллергический характер. Для их предупреждения рекомендуется проводить биологиче-

скую пробу. Препараты противопоказаны при хронических заболеваниях почек, декомпенсированной сердечной недостаточности, тяжелой черепно-мозговой травме;

б) **низкомолекулярные декстраны** — реополиглюкин, реоглюман, реомакродекс, ломодекс, декстран-40, гемодекс. Препараты этой группы имеют молекулярную массу от 10 000 до 80 000 с основной фракцией от 30 000 до 40 000. Являясь гиперонкотическими коллоидными растворами, эти препараты способны значительно увеличить объем циркулирующей крови, улучшить текучесть крови, оказать дезагрегационный эффект на клетки крови, поэтому они считаются средствами с высокой реологической активностью. Введение этих препаратов широко применяют при лечении острой кровопотери, геморрагическом, травматическом и ожоговом шоке, у больных с тромбозами магистральных сосудов. Детям реополиглюкин назначают из расчета 10–15 мл на кг массы тела. Препараты противопоказаны при хронических заболеваниях почек с анурией и при тромбоцитопении.

2. **Препараты желатина** — желатиноль, деионизированный желатиноль, геможель, гелофузин, плазможель. Желатин — это денатурированный белок, получаемый из коллагена животных тканей, не содержащий незаменимых аминокислот. Средняя молекулярная масса этой группы препаратов 20 000 ± 5000. Внутривенные введения этих препаратов показаны при лечении травматического и ожогового шока, комбинированных травм, острой кровопотере, гнойно-септических заболеваниях, облитерирующих заболеваниях артерий конечностей. Противопоказанием к их применению служат острые заболевания почек.

3. **Препараты на основе оксиэтилкрахмала** — волекам, оксиамал, плазмостерил, плазмотонин, 6-ХЕС. Структурно эти растворы близки к гликогену животных тканей и способны расщепляться в русле крови амилолитическими ферментами. Растворы на основе оксиэтилкрахмала обладают хорошим гемодинамическим действием, их введение не сопровождается побочными реакциями.

II. Детоксикационные кровезаменители. В состав этой группы препаратов входят: *гемодез, неогемодез, полидез, неокомпенсан, перистон-Н*. Детоксикационные препараты получают, используя низкомолекулярный поливинилпироллидон и низкомолекулярный поливиниловый спирт. Механизм действия этой группы препаратов основан на их способности разбавлять, связывать, нейтрализовать и выводить из организма токсины.

Наиболее распространенным препаратом этой группы является гемодез. Препарат имеет низкую молекулярную массу, колеблющуюся от 12 000 до 27 000. Большая его часть выводится почками и кишечником через 4–8 часов после внутривенного введения. Он чрезвычайно активен в отношении многих токсинов, за исключением токсинов

дифтерии, столбняка, а также токсинов, образующихся при лучевой болезни. Препарат показан для профилактики церебральных осложнений и поражения печени при гемолитической болезни новорожденных, для лечения родовой травмы плода, внутриутробной инфекции и токсемии, а также нефропатии беременных. Детям его вводят из расчета 15 мл на кг массы тела. Противопоказаниями к его применению является бронхиальная астма, острый нефрит, кровоизлияния в головной мозг.

Препараты для парентерального питания показаны в случаях полного исключения естественного питания больного вследствие некоторых заболеваний и после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта, посттрансплантационном периоде после ауто- и аллогенных трансплантаций костного мозга, после курсов лучевой и полихимиотерапии, при гнойно-септических заболеваниях, травматических, лучевых, термических поражениях, а также тяжелых осложнениях послеоперационного периода и гипопроteinемиях любого генеза. Парентеральное питание обеспечивается белковыми гидролизатами, смесями аминокислот и жировыми эмульсиями.

Белковые гидролизаты получают из казеина, белков крупного рогатого скота, мышечных белков, а также из эритроцитов донорской крови, не использованных для переливания. Отечественные препараты представлены гидролизатом казеина, гидролизином, аминокровином, аминоксептидом. Из препаратов зарубежных фирм используется аминоксол, аминон, амиген. При получении белковых гидролизатов исходное сырье подвергают ферментативному или кислотному гидролизу. Белковые гидролизаты вводят медленно, со скоростью 10—30 капель в минуту внутривенно, через зонд в желудок, через кишечный свищ. Детям рекомендуется медленное введение только очищенных, высокого качества белковых гидролизатов. При быстром введении этих препаратов возможно появление реакций в виде озноба, повышения температуры, слабости. Противопоказаниями к применению белковых гидролизатов служат острые нарушения гемодинамики, декомпенсация сердечной деятельности, острая и подострая сердечная недостаточность, тромбоэмболические заболевания. Учитывая значительную реактогенность этих препаратов, обязательным является проведение биологической пробы в начале внутривенного их введения.

Растворы аминокислот являются перспективной группой препаратов для парентерального питания, так как они легко усваиваются организмом. Среди этой группы препаратов следует выделить отечественные: полиамин и инфузамин; зарубежные: аминоксептидаль, фреамин, нефрамин, вамин и др. Преимуществом смеси кристаллических L-аминокислот является более простая технология получения, высокая концентрация свободных аминокислот, возможность создания препаратов с любым их соотношением. Противопоказания к их применению те же, что и для белковых гидролизатов.

Жировые эмульсии являются основным источником энергии при проведении парентерального питания. Включение их в комплекс парентерального питания оказывает также выраженный азотсберегающий эффект, создает возможность коррекции липидного профиля плазмы и структуры мембран клеток. Жиры обеспечивают организм также незаменимыми жирными кислотами и жирорастворимыми витаминами. Жировые эмульсии готовят из соевого, кукурузного, подсолнечного, хлопкового и других масел путем их эмульгирования ультразвуком с последующей стабилизацией. В клинической практике широко используются жировые эмульсии зарубежных фирм — интралипид, липофундин, инфузолипол и др. Препараты жировых эмульсий вводят внутривенно или через зонд в кишечник со скоростью 10–20 капель в минуту. Доза для новорожденных и детей — 2,5–3 г на кг массы тела в сутки. При быстром внутривенном введении возможно развитие реакций в виде гиперемии лица, тахикардии, за грудиных болей. Применение жировых эмульсий противопоказано при шоке, черепно-мозговой травме, резких нарушениях функции печени, выраженном атеросклерозе.

Из других источников энергии при осуществлении парентерального питания необходимо помнить об использовании 10–20% раствора глюкозы, углеводных спиртов (ксилита, сорбита, маннита), а также стимуляторов белкового обмена: витаминов и анаболических стероидов.

Растворы-регуляторы кислотно-щелочного состояния организма. *Солевые растворы (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингер—Локка, лактосол, ацесоль, дисоль, трисоль, хлосоль, рингер-лактат и др.).* В клинической практике 0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера применяют для коррекции водно-солевого равновесия крови, а также для лечения кровопотери и шока в сочетании с другими трансфузионными средами. Более рациональным следует признать использование растворов Рингер—Локка, лактосола, которые содержат не только более адекватный составу крови набор ионов, но и противоязидотические компоненты в виде бикарбоната и лактата натрия. Солевые растворы в настоящее время широко включают наряду с коллоидными кровезаменителями в комплексную терапию травматического, геморрагического шока, гнойно-септических заболеваний, а также применяют для профилактики нарушений водно-солевого баланса и кислотно-щелочного равновесия при операциях большого объема и в послеоперационном периоде. Применение солевых растворов в сочетании с противоязидотическими добавками противопоказано при метаболическом алкалозе, а также при отеке легких, декомпенсации сердечной деятельности, повышении внутричерепного давления.

Осмодиуретики. К этой группе препаратов относят многоатомные спирты: сорбит, маннит, ксилит, которые стимулируют диурез и перистальтику кишечника, а также являются энергетическими источни-

ками. Механизм диуретического действия этих препаратов связан с повышением осмотического уровня плазмы, притоком интерстициальной жидкости в кровеносное русло, что приводит к увеличению ОЦК и почечного кровотока.

Маннитол вводят капельно или струйно из расчета 1–2 г на кг массы тела в сутки по следующим показателям:

- профилактика и лечение нарушений водно-солевого обмена в результате избыточного введения жидкости;
- острая почечная недостаточность, наступающая при шоке, тяжелых ожогах, массивных травмах, сепсисе;
- операции, сопровождающиеся выключением кровотока в грудной и брюшной аорте;
- интоксикации и отравления;
- гемолитические посттрансфузионные осложнения;
- отек мозга.

Противопоказанием к применению маннитола следует считать наличие органических изменений в почках с нарушением процесса фильтрации, дегидратацию клеточного сектора, внутрочерепные гематомы.

Кровезаменители – переносчики кислорода. Разработка этой группы кровезаменителей во многих странах решается в трех основных направлениях:

- получение кровезаменителей на основе полностью фторированных углеродных соединений (фторуглероды);
- исследование различных хелатных соединений;
- изучение возможности использования искусственного гемоглобина и искусственных эритроцитов, растворов самого гемоглобина и химически модифицированного гемоглобина.

В результате этих работ создан ряд препаратов: перфторан, перфукол, эригем. Однако пока эти средства обладают рядом недостатков, препятствующих их использованию в клинических условиях. В ряде стран ведется поиск комплексных полифункциональных заменителей под названием «искусственная кровь», которые имеют ингредиенты, обеспечивающие стабильное наполнение сосудов, перенос кислорода, питательных и биологически-активных веществ, сохранение водно-солевого обмена, удаление продуктов обмена. Успех создания такого препарата зависит от удачного подбора его состава и обеспечения физико-химической совместимости входящих в него компонентов.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

За последние 40 лет был достигнут большой прогресс в лечении онкологических заболеваний благодаря усилению эффективности химиотерапевтического лечения, лучевой терапии, успехам в хирургии

и сопроводительной терапии. Все эти направления, вместе взятые, а часто используемые в комбинации, значительно расширили возможности терапии лейкозов, лимфом и большинства солидных опухолей.

Сопроводительная терапия — это одна из самых сложных проблем в комплексном лечении онкологических больных. В конечном итоге качество и продолжительность жизни зависят от адекватно проведенной сопроводительной терапии. Задачи, которые решает этот раздел современных протоколов: обеспечение нормальной фармакокинетики химиопрепаратов, защита органов и тканей от токсического воздействия химиопрепаратов и их метаболитов, поддержание гомеостаза, основного обмена, функционирования всех жизненно важных систем организма, профилактика инфекции, лечение осложнений основного заболевания и осложнений химиотерапии. Сопроводительная терапия должна быть максимально интенсивной, чтобы обеспечить возможность проведения многокомпонентной химиотерапии в полном объеме и в указанные в программах сроки.

Критические состояния и их лечение.

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО). Синдром быстрого опухолевого распада, или синдром острого лизиса опухоли, возникает чаще при опухолях с быстрой пролиферацией клеток: В- и Т-лимфомах, всех видах лейкозов, реже при солидных опухолях. Клинические проявления: острая почечная недостаточность (уратная нефропатия и тубулярный некроз), острая сердечная недостаточность, отек легких, коагулопатии.

При распаде опухолевых клеток в кровяное русло попадает большое количество внутриклеточных электролитов (фосфор, кальций, калий), продуктов деградации пуринов (ксантины и гипоксантины, мочевая кислота), протеазы. При повышении концентрации в моче ксантинов, гипоксантинов и мочевой кислоты может возникнуть их кристаллизация и осаждение нерастворимых кристаллов в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфор и кальций образуют нерастворимые соединения, которые преципитируют в канальцах, а также в капиллярах тканей. В результате возникает гипокальциемия, олиго- и анурия и тканевой некроз. Гипокальциемия часто приводит к гипомagneземии, нарушению нервно-мышечной проводимости и сократимости гладкой и скелетной мускулатуры (спазмофилия, судороги, нарушение сердечной деятельности, вплоть до остановки сердца).

Ксантины и мочевая кислота преципитируют в кислой среде (рН мочи < 7,0), кальций фосфаты и гипоксантины имеют тенденцию к выпадению в осадок в щелочной среде (рН мочи > 7,0). *Гиперкалиемия* — наиболее частое и наиболее опасное осложнение острого цитолиза. Концентрация калия в крови более 7,0 ммоль/л вызывает остановку сердца.

Выход в кровяное русло в большом количестве протеаз и прокоагулянтов, находящихся в азурофильных гранулах промиелоцитов, повышение фибринолитической активности плазмы приводит к развитию тяжелой коагулопатии. Возможность катастрофического кровотечения у пациентов с миелоидными лейкозами исторически связывают с коагулопатией, которая похожа на ДВС. Причиной развития ДВС считается аномальное образование тромбина из-за активации фактора X (тромбопластин, фактор Стюарта—Пауэра), прямым высвобождением активаторов прокоагулянтов и секрецией II-6, который индуцирует высвобождение прокоагулянтов активированными эндотелиальными клетками.

Но ДВС не объясняет все ОМЛ-ассоциированные коагулопатии и тяжесть кровотечений при ОМЛ. Фибринолитическая, протеолитическая активность высвобожденных лейкоцитарных протеаз является также важным фактором. Часто синдром протеолиза развивается раньше, чем рост прокоагулянтной активности. Из разрушенных бластов в большом количестве высвобождаются эластаза, коллагеназа, лизоцим, катепсин G и другие протеазы. Дефицит ингибиторов фибринолиза (α -антиплазмина), а также FXIII объясняют дефект образования фибрина и фибринолиза. Тяжелые нарушения гемостаза с катастрофическими кровотечениями описаны не только при ОМЛ (M_3 и M_2), но и при других формах миелоидных лейкозов, а также при лимфобластных лейкозах. В литературе описаны коагулопатии на индукционном курсе при Т-варианте ОЛЛ. Риск возникновения острого кровотечения очень велик при редком варианте базофильного лейкоза (высвобождение гепарина из базофильных гранул).

Внутрисосудистые лейкосты характерны для ОМЛ с большим количеством бластных клеток на периферии (150–200 тыс.). Лейкемическая инфильтрация кожи и мягких тканей часто возникает при моно- и миеломонобластных лейкозах, возможно, как результат повышенной способности миелоцитов мигрировать и пролиферировать в коже. Лейкосты в крупных сосудах головного мозга и легких после лизиса клеток могут вызвать как тяжелые кровотечения, так и тромбоэмболии с клиникой мозгового инсульта и ОДН. *Трансфузии эритроцитарной массы до индукционной терапии являются иницирующим фактором для развития лейкостазов. Быстрая коррекция анемии увеличивает вязкость крови.* Выход субстанций из лейкемических клеток, лизированных специфической терапией, является потенциальным фактором либо повреждения легочного эпителия, либо сосудистой и пульмональной секвестрации клеток.

Острый пульмональный тромбоз. Причины тромбообразования не вполне ясны, предположительно тромбоз возникает из опухолевых эмболов после лизиса клеток, не исключены механизмы нарушения внутрисосудистой микрокоагуляции. Можно предположить, что большое количество лейкоцитов серьезно влияет на циркуляцию крови в легочных сосудах. Диагноз ставится на основании клинических дан-

ных ОДН (полипноз, гиперкапния, гипоксемия), возникающей сразу после циторедуктивной терапии. Подтверждение диагноза — на основании данных ангиографии, пульмональной перфузионной скintiграфии с Тс-альбумином.

Острый пульмональный лизис blastov при отсутствии клиники коагулопатии часто является причиной ОДН, особенно при вовлечении легочной паренхимы в опухолевый процесс (лейкостазы либо паренхиматозная инфильтрация). В такой ситуации оправдан термин лизисная пневмопатия.

Легочные осложнения, возникающие в дебюте заболевания, либо в течение первых 3 дней от начала специфического лечения, связаны с различными этиологическими факторами, включающими инфекцию, специфическую инфильтрацию легочной паренхимы лейкоэмическими blastami, легочными сосудистыми лейкостазами, интрапаренхимальными, либо интраальвеолярными геморрагиями, отеком легких, токсичностью химиопрепаратов, либо пульмональным лизисом лейкоэмических клеток.

СОЛО протекает тяжелее при поражении почек специфическим процессом. Особенно опасна обструкция мочеточников (при абдоминальных формах лимфом). СОЛО может возникнуть и при небольшой опухолевой массе, но при высокой чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии.

Таким образом, при угрозе возникновения СОЛО циторедуктивная терапия начинается с профазы, то есть с малых, постепенно увеличивающихся доз цитостатиков. Режимы профазы включают химиопрепараты, специфичные для различных видов лейкозов и лимфом. СОЛО легче предотвратить, чем лечить.

Профилактика СОЛО. Повышенные уровни мочевой кислоты, калия, фосфора, креатинина должны быть приведены к норме до начала циторедуктивной терапии. Тем не менее специфическую терапию нельзя откладывать более чем на 24 ч. Меры профилактики СОЛО:

1. Назначение аллопуринола.
2. При лейкоцитозе более 100 тыс. в 1 мкл лейкоцитария является методом выбора до начала специфической терапии, если такая возможность имеется в клинике.
3. Все больные с угрозой развития уратной нефропатии должны получать гидратацию для коррекции существующего дефицита жидкости и для обеспечения форсированного диуреза в дальнейшем. Гидратация назначается с момента поступления больного в клинику до начала специфического лечения. Увеличение объема выделяемой мочи, достигаемое при гидратации, уменьшает концентрацию уратов в моче. Необходим строгий контроль введенной и выделенной жидкости.
4. Из-за угрозы возникновения гиперкалиемии либо из-за уже существующей гиперкалиемии в начале гидратации калий в ин-

фузии не назначается. Далее инфузия калия должна быть строго скорректирована по концентрации его в крови. Допустима умеренная гипокалиемия.

5. Алкализация мочи с помощью бикарбоната натрия до достижения рН мочи 7,0, но не более 7,5. При этом необходимо контролировать уровень ионизированного кальция. Коррекция дозы бикарбоната зависит от рН мочи.
6. Назначение фуросемида.
7. Ацетазоламид (ингибитор карбангидразы) может быть использован для усиления эффекта алкализации.
8. При риске развития олигурии с профилактической целью введение микродоз дофамина.
9. Ограничение энтерального питания, дача через рот гидроокиси алюминия для связывания фосфатов.
10. Контроль (каждые 12 часов) уровня калия, ионизированного кальция, фосфора, мочевой кислоты, креатинина, мочевины в крови. Тщательный учет почасового диуреза, перспирации. Определение рН мочи.
11. Контроль массы тела дважды в сутки.
12. Ежедневный контроль уровня магния, натрия, альбумина, ЭКГ, КЩС, СРБ, коагулограммы.

Легеня СОЛО. Основой лечения являются те же мероприятия, которые проводятся с целью профилактики развития СОЛО.

Гиперурикемия — повышение объема внутривенно вводимой жидкости до 5 л/(м² · сут.). При нормальном уровне фосфора, дополнительная алкализация рН мочи может быть доведена до 7,5.

Гиперкалиемия (концентрация калия более 6 ммоль/л) — начать подготовку к гемодиализу: глюкоза с инсулином, глюконат кальция, бикарбонат натрия. При концентрации калия выше 7 ммоль/л — немедленный гемодиализ.

Гиперфосфатемия — увеличение объема жидкости до 5 л/м². рН мочи не более 7,0. Прекратить энтеральное питание, дача гидроокиси алюминия через рот. При концентрации фосфора более 5 ммоль/л — гемодиализ.

Гипокальциемия — дотация кальция только при нормальной либо пониженной концентрации фосфора. *Обязателен постоянный контроль уровня магния!* При **гипомагниемии** — введение магния.

Олиго- и анурия. Диурез менее 50 мл/(м² · ч), несмотря на введение фуросемида и жидкости. Терапия: гемодиализ при уровне калия выше 6 ммоль/л. Необходимо исключить обструкцию мочеточников, инфильтрацию обеих почек.

Показания к гемодиализу:

1. Уровень калия более 6 ммоль/л, несмотря на жидкостную терапию и диуретики.

2. Уровень калия выше 7 ммоль/л — немедленный гемодиализ.
3. Уровень фосфора выше 5 ммоль/л.
4. $Ca \times P > 6$ ммоль/л.
5. Диурез менее 50 мл/(м² · ч) при жидкостной нагрузке 130–200 мл/(м² · ч).
6. Обструкция обоих мочеточников.

Коагулопатии. Лечение ДВС-синдрома в любом случае включает восполнение дефицита факторов свертывания — переливание СЗП. При стойкой гипофибриногемии — переливание криопреципитата фактора VIII. Часто синдром протеолиза развивается быстрее, чем рост прокагулянтной активности и развитие ДВС-синдрома, особенно у больных с большим числом бластов на периферии. Вопрос использования гепарина либо антифибринолитической терапии в стандартных цитотоксических режимах зависит от превалирования ДВС либо протеолитического синдрома. При тромбозах легочных сосудов показано назначение урокиназы.

При пневмопатии и ОДН III степени показана ИВЛ.

Синдром сдавления верхней полой вены (ССВПВ) развивается очень быстро при сдавлении верхней полой вены в верхнем средостении. Толщина стенки этого сосуда относительно мала, кроме того, вена полностью окружена лимфатическими узлами. В педиатрической практике редко развивается полная обструкция. При частичной обструкции кровообращение сохраняется по коллатералям: v. asugos, vv. int. mat., vv. lat. thoracic, v. esophagus, подкожные вены также являются важными путями оттока, поэтому их увеличение косвенно свидетельствует о наличии ССВПВ. Центральное венозное давление почти всегда увеличено.

Симптомы: одышка встречается в 63%, отек лица, мягких тканей головы — в 50%, кашель — в 24%, отек верхних конечностей — в 18%, боли за грудиной — в 15%, дисфагия — в 9%, повышенное наполнение и напряжение вен шеи и подкожных вен грудной клетки — в 66%, цианоз — в 20%.

Синдром чаще возникает при лимфомах, тимомах и реже при герминогенных опухолях. Тромбоз и тромбоз флебит верхней полой вены также может вызвать полную либо частичную обструкцию сосуда с нарушением оттока. Инфузии многих цитостатиков вызывают тромбоз флебиты, особенно в сочетании с гипералиментацией. Длительное стояние центральных катетеров способствует тромбообразованию и инфицированию с последующим развитием тромбоза флебита.

Диагноз ставится на основании клинических данных, рентгенографии (наличие опухоли, расширение средостения, плеврит), данных КТ и флебографии (в редких случаях).

Лечение ССВПВ, вызванном тромбозом вены. Стрептокиназа и урокиназа могут вызвать лизис тромба в ранней стадии тромбообразования. Гепарин и антикоагулянты непрямого действия уменьшают даль-

нейшее тромбообразование. Удаление центрального катетера проводят параллельно с антикоагулянтной терапией для предотвращения эмболии. Хирургическое лечение (пластика вены) крайне ограничено.

Для временного поддержания жизненных функций: возвышенное положение с приподнятой головой, увлажненный кислород для снижения сердечного выброса и венозного давления. Диуретики уменьшают отек, но эффект их только паллиативный. Кроме того, риск тромбоза при дегидратации усиливается. Эффективность использования стероидных гормонов специально не изучалась, хотя в отдельных случаях они применяются. Стероиды снимают воспаление и отек тканей, возникший в ответ на рост опухоли.

ССВПВ, вызванный опухолью. Единственно эффективным является лечение основного заболевания (химиотерапия, гормонотерапия либо 2–3 сеанса лучевой терапии). При НХЛ верификацию диагноза необходимо провести до начала специфической терапии. В детской практике крайне редко проводится медиастиноскопия с биопсией, поэтому гистологический материал желательно получить из других мест. Теоретически возможна чрезкожная трансторакальная биопсия под контролем КТ. Из-за опасности контрастной эмболии и возможности развития дыхательной недостаточности при ССВПВ не проводится лимфангиография.

Компрессия спинного мозга. Сдавление спинного мозга может быть вызвано опухолью либо метастазами. Метастазы располагаются как интрадурально, так и экстрадурально. НХЛ, либо нейробластома обычно проникают через межпозвонковые отверстия и располагаются эпидурально. Симптомы компрессии спинного мозга часто могут быть единственным клиническим проявлением заболевания.

У 90% больных присутствует болевой синдром. Боли в спине усиливаются при движении, кашле, насморке. Корешковые боли, как правило, локализуются в пределах одного или двух сегментов. Без лечения на следующем этапе появляется слабость, сочетающаяся с потерей чувствительности. Дисфункция тазовых органов появляется позже. Боль предшествует другим симптомам, но с появлением нарушения чувствительности и функции тазовых органов наступает быстрое прогрессирование симптомов сдавления и возникает параплегия в течение часов или дней. Диагноз подтверждается на основании данных КТ, МРТ, исследования ликвора и реже рутинной миелографии.

Лечение: немедленное назначение дексаметазона и системной химиотерапии, в отдельных случаях дополнительно назначается облучение. При неэффективности консервативных мероприятий: декомпрессивная ламинэктомия. При нейробластоме желательно удаление опухоли либо ее части. Чем раньше начата терапия, тем больше вероятность полного восстановления неврологических функций.

Лактат-ацидоз. Лактат – это метаболит пирувата, его образование катализирует фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень ко-

торого часто повышен у больных с НХЛ и нейробластомой. Тип А возникает при нарушении тканевого дыхания и транспорта кислорода на периферии, и чаще всего этот вид регистрируется при шоке и септицемии. Тип В возможен при диабете, почечной недостаточности, печеночной недостаточности, при ОЛЛ и лимфомах, особенно в сочетании со специфическим поражением почек, при использовании ряда препаратов.

Клиническая картина: гипервентиляция, снижение артериального давления, метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,37$), лактат выше 2 мэкв/л, снижение уровня бикарбонатов.

Назначение бикарбоната натрия увеличивает продукцию лактата и CO_2 . Прогноз плохой при уровне лактата более 4 мэкв/л.

Септический шок — это угрожающая для жизни ситуация с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, которая чаще возникает при грамтрицательной септицемии и неадекватном лечении больного в период нейтропении. Причиной являются бактериальные эндотоксины.

Симптомы: гипотензия, снижение перфузии тканей, неконтролируемое кровотечение и мультиорганная недостаточность, вызванная гипоксией, тканевым ацидозом и тяжелыми метаболическими нарушениями. Септицемия обычно распознается только на поздних стадиях при падении кровяного давления.

Токсико-септический шок характеризуется: наличием сепсиса, снижением перфузии органов и тканей из-за повышения проницаемости клеточных мембран и быстро прогрессирующей недостаточности системы микроциркуляции с резким увеличением емкости сосудистого русла и, как следствие этого, быстрым снижением ОЦК, артериальной гипоксемией, повышением уровня лактата, олигурией и артериальной гипотонией. В первой фазе отмечается гипердинамический тип нарушения кровообращения, далее быстро наступает децентрализация. При рефрактерном течении проявляется синдром полиорганной недостаточности, включая ДВС, ОПН, токсическое поражение печени.

Лечение шока до сих пор остается одной из спорных проблем. Обычная последовательность действий:

1. Волемическая терапия — восполнение ОЦК коллоидными растворами со скоростью 10–20 мл/кг в первые 30 мин, далее кристаллоидными растворами. Стабилизация гемодинамики — введение малых доз дофамина и др. вазоактивных препаратов под контролем АД.
2. Стабилизация кислородного режима.
3. Иммуноглобулин М, моноклональные антитела, пентоксифиллин.
4. Введение высоких доз глюкокортикоидов (10–20 мг/кг метилпреднизолона) эффективно, но все же остается спорным.

5. Санация септических очагов.
6. Антибиотики.
7. Антипротеазы — по показаниям.
8. Антигистаминные препараты.

В дальнейшем — поддержание ОЦК глюкозо-солевыми растворами, коррекция КЩС и электролитных нарушений, введение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и лечение ДВС-синдрома (СЗП, криопреципитат либо антифибринолитическая терапия — по показаниям), антибактериальная и иммунотерапия, лечение и профилактика полиорганной недостаточности.

- Антибиотики — бактерицидные, почувствительности, при неизвестном возбудителе — широкого спектра действия, активные в отношении всего спектра грамотрицательной флоры, особенно штаммов синегнойной палочки (карбопенемы, цефепим в сочетании с аминогликозидами либо уреидо-пенициллинами). При подозрении на грамположительный сепсис — ванкомицин. При подозрении на анаэробную инфекцию — метронидазол либо клиндамицин. Далее — коррекция антибактериальной терапии в зависимости от выделенного возбудителя.

- Назначение препаратов вазоактивного действия, улучшающих микроциркуляцию: микродозы дофамина, добутрекс, нитропруссид натрия. Пентоксифиллин целесообразно назначать после купирования ДВС синдрома для улучшения микроциркуляции и как фактор, ингибирующий синтез некоторых цитокинов (TNF- α).

- Иммунотерапия — введение поливалентных иммуноглобулинов (пентаглобин) и иммунизированной СЗП.

- При нейтропении — использование колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF).

- При ОПН — кортикостероиды и гемодиализ, при рефрактерном течении и неэффективности проводимой терапии — плазмаферез.

Основные виды инфузионной терапии

1. Метод гипергидратации и форсированный диурез используется при проведении интенсивных программ химиотерапии, лечении синдрома острого лизиса опухоли (СОЛО). При ведении больных с токсическим поражением органов.
2. Поддерживающая инфузионная терапия и частичное парентеральное питание — поддержание ОЦК, электролитного баланса, предотвращение кетоза и катаболизма при ограничении энтерального питания и патологических потерях жидкости и электролитов.
3. Инфузионная терапия тяжелых нарушений водно-электролитного баланса.
4. Полное парентеральное питание.

Метод гипергидратации. Под методом гипергидратации в онкологии понимают инфузии изотонических либо слабо гипертонических растворов в объеме, в 1,5–2 раза превышающем физиологическую потребность, с одновременным введением диуретиков либо без них. При форсированном диурезе объем вводимой жидкости может быть до 5–6 л/м².

Цель, которую преследует данный вид инфузионной терапии, — это выведение химиопрепаратов и продуктов их распада. Метод гипергидратации и форсированного диуреза является также основным при лечении СОЛО и для его профилактики, используется при лечении токсических поражений почек и печени после применения интенсивных схем химиотерапии. Объем, состав и длительность гипергидратации зависят от вида используемых химиопрепаратов и их комбинаций, состояния больного.

Применение салуретиков — фуросемида при гипергидратации показано при задержке диуреза (контроль баланса каждые 3 часа). При использовании в терапии препаратов платины салуретики желательно не вводить (усиливается нефротоксическое действие). С целью стимуляции диуреза используют *осмодиуретики* — маннит 15–20%. В некоторых режимах инфузии цис-платины (5-часовое введение) применяется метод форсированного осмодиуреза (6 л/м²) с использованием маннитола.

Гипергидратация с ощелачиванием применяется при инфузии МТХ в средних и высоких дозах и при лечении СОЛО. При инфузии раствор натрия бикарбоната добавляется в основной раствор с коррекцией по рН мочи. Инфузию МТХ начинают и продолжают только при щелочной реакции мочи, некоторые авторы рекомендуют проводить тест-дозу МТХ в растворе натрия бикарбоната.

Поддерживающая инфузионная терапия. Все патологические состояния у онкогематологических больных сопровождаются нарушением водно-электролитного равновесия. Явления мальабсорбции, анорексии и рвоты, нарушение функции почек и печени, последствия форсированного диуреза и применения диуретиков, нарушения коагуляции, анемия, инфекция и сепсис, переливание гемокомпонентов, применение нефро- и гепатотоксичных антибиотиков, катаболизм — все выше перечисленные факторы могут быть причиной нарушения водно-электролитного баланса.

Для поддержания водного баланса ребенок должен получать физиологическую потребность в воде (ФП) плюс дополнительно объем патологических потерь. Определение ФП можно рассчитать по номограмме Абердина.

Патологические потери (ПП) определяются потерями с рвотой и стулом (диарея), из фистул, депонированием жидкости в кишечнике (парез) и полостях (при полисерозите), с мочой (полиурия). Объем ПП должен быть по возможности тщательно измерен и восполнен.

Потери с одышкой, потом при фебрилитете восполняются примерным объемом суточного диуреза.

Обязательным компонентом поддерживающей терапии является обеспечение субстрата для метаболизма. Для непродолжительной поддержки возможно частичное парентеральное питание, т. е. назначение компонентов, необходимых только для предотвращения тяжелого кетоза и тканевого катаболизма. Этому отвечает назначение растворов 10–20% глюкозы и растворов аминокислот в зависимости от возраста и клинического статуса ребенка. При снижении содержания альбумина в плазме показано в/в его введение. Поддерживающая электролитная терапия (адекватное введение натрия и калия, кальция и магния) необходима для поддержания гомеостаза. Почечные потери, потери из фистул, с рвотой, депонирование жидкости в полостях и кишечнике — это потери не только воды, но и электролитов: катионов и анионов (органические анионы и хлор). С потом теряется примерно 0,5 мэкв/кг в сутки натрия и калия. Необходим ежедневный мониторинг электролитов и при необходимости их коррекция.

Основные принципы лечения наиболее часто встречающихся нарушений водно-электролитного обмена. Дегидратация, или обезвоживание организма, в зависимости от преобладания потерь воды либо электролитов подразделяется на изотоническую (потери воды и электролитов), гипотоническую (потеря электролитов) и гипертоническую (потери воды) формы. Лечение любого вида обезвоживания (дегидратации) состоит всегда из трех фаз: начальной — быстрое восполнение, второй — насыщения, третьей — восстановительной. Лечение проводится согласно общепринятым методикам.

Гипергидратация. Выяснение причины гипергидратации является определяющим в выборе тактики лечения. В большинстве случаев при гипергидратации увеличен объем как циркулирующей плазмы, так и общий объем свободной воды. Лечение — ограничение поступления воды и натрия, а также использование диуретиков и гемодиализа. В некоторых случаях, например при нефротическом синдроме, увеличение общего количества свободной воды связано с переходом части воды из сосудов в ткани. Использование диуретиков в этом случае может вызвать тяжелый коллапс.

Когда гипергидратация возникает остро и проявляется отеком легких, требуется быстрое назначение диуретиков либо диализ. У хронических больных может возникать умеренная компенсация, поэтому в выборе метода лечения будет эффективна комбинация диуретиков и ограничение поступления воды. При нарушении электролитного баланса — гипернатриемии и гипонатриемии — и при появлении клинических симптомов необходима коррекция электролитов.

Гиперкалиемия: см. *Лечение СОЛО*.

Гипомагниемия. Наиболее частая причина гипомагниемии — это повышение почечной экскреции магния, связанное с ис-

пользованием диуретиков (включая тиазиды), аминогликозидов, цисплатина, циклоспорина, амфотерицина В. У детей с клиникой тетании назначается сульфат магния в виде 25–50% раствора. В случаях менее тяжелой недостаточности препараты магния применяются через рот. Необходим тщательный мониторинг уровня магния. Дополнительно — контроль ЭКГ.

Гипермагниемия. Клинически гипермагниемия проявляется при концентрации магния в сыворотке выше 5 мг/дл. Нейромышечная блокада и потеря либо снижение глубоких сухожильных рефлексов отмечается при уровне магния в сыворотке 7–12 мг/дл. Возникают гипотензия, брадикардия и гипоксия, иногда тахикардия. Изменения на ЭКГ: AV-блок, удлинение Q–T-интервала. Во время инфузии магния — покраснение кожи, тошнота и рвота.

Лечение гипермагниемии заключается в назначении внутривенно кальция, при неэффективности — гемодиализ.

Гиперфосфатемия. При снижении почечной экскреции фосфора может возникнуть гиперфосфатемия. Лечение: применение различных препаратов, связывающих фосфор (альмагель, маалокс). Иногда соли кальция могут быть использованы для связывания фосфора. В тяжелых случаях — гемодиализ.

Гипофосфатемия. Наиболее частая причина гипофосфатемии — это тубулярный ацидоз, синдром Фанкони (часто возникающий при применении ифосфамида, особенно в сочетании с цисплатином), дефицит калия, использование антацидов, рвота, терапия ацидоза, алкалоз, терапия андрогенами, остеомалация и рахит, быстрая пролиферация клеток при лейкозах.

Парентеральная терапия проводится при уровне фосфора в сыворотке менее 1 мг/дл фосфатом калия, количество которого зависит от клинических проявлений гипофосфатемии. При терапии фосфатами необходимо проводить мониторинг уровня кальция, калия и фосфора. Коррекция проводится только при нормальном часовом диурезе. Парентеральная терапия продолжается до повышения уровня фосфора до 2 мг/дл. В дальнейшем используются таблетированные формы фосфатов.

Полное парентеральное питание (ППП) — это терапия выбора у больных, требующих повышенного калоража и при невозможности питания через рот (мукозиты). Этот способ позволяет в относительно малых объемах обеспечить ребенка необходимым пластическим материалом, обеспечить его энергетические потребности и восполнить дефицит всех электролитов и витаминов.

Состав растворов для ППП рассчитывается индивидуально, мониторинг электролитов и ряда других важных биохимических показателей (уровень сахара плазмы, триглицеридов, креатинина, мочевины, альбумина, общего белка) проводится ежедневно.

Необходимые условия для проведения ППП: коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-основного состояний, стабильность функций дыхания и кровообращения.

В практике детской онкологии ППП проводится через центральную вену. Расчет калорий, объема вводимой жидкости и электролитов производится традиционными методами, используя концепцию поддержания, дефицита и продолжающихся потерь. Интенсивная химиотерапия, нейтропения, тяжелые инфекции и сепсис являются стрессорными факторами, увеличивающими потребность в энергии примерно на 120% от уровня основного обмена. Уровень основного обмена рассчитывается по формулам Харриса—Бенедикта и Шиора. Для проведения ППП используются растворы аминокислот, жировых эмульсий и концентрированных углеводов (20–70% растворы глюкозы).

Жировые эмульсии и концентрированные растворы глюкозы позволяют вводить большое количество энергии в малом объеме. Растворы аминокислот обеспечивают организм пластическим материалом, потребность в котором повышена у онкологических больных. Энергия, выделяемая при метаболизме аминокислот, не должна учитываться при расчете энергетических потребностей.

Смеси аминокислот отличаются по составу. Предпочтительнее использовать смеси, адаптированные для детей, а также проводить модификацию при почечной и печеночной патологии.

К а л и й. Восстановление внутриклеточного содержания калия — очень важный элемент ППП. В период катаболизма внутри клетки аккумулируется натрий, и при восстановлении энергетического равновесия натрий должен замещаться на калий. Баланс калия и протеина тесно связан с регенерацией внутриклеточных структур. Требуется примерно 3 мэкв калия на каждый грамм восстановленного белка. При положительном азотистом балансе наблюдается падение плазменных концентраций как калия, так и связанного с ним магния. Дефицит калия не может быть скорректирован без параллельной терапии магнием.

Ф о с ф о р. Возможно, одним из самых важных анионов в парентеральном питании детей является фосфор — это важнейший внутриклеточный ион, входящий в состав костей и АТФ. Уровень фосфора снижается при тубулопатиях (препараты платины, циклофосфан и ифосфамид). Фосфор существует в виде натриевых и калиевых солей и назначается в миллимолях.

К а л ь ц и й используется чаще всего в виде глюконата кальция. При метаболизме эта соль способствует в некоторой степени образованию бикарбонатов, диссоциирует в растворе меньше, чем хлорид кальция, и позволяет использовать большие количества фосфатов. Гипокальциемия купируется введением раствора кальция глюконата 10%.

М а г н и й является необходимым эссенциальным компонентом для большинства внутриклеточных ферментных систем. Гипомагни-

мия часто возникает на фоне парентерального питания, при положительном азотистом балансе, когда идет восстановление тканей параллельно с гипокалиемией и гипофосфатемией. Концентрации магния и калия внутри и вне клетки тесно связаны: при гипомагниемии падает концентрация калия в плазме, которая не может быть восстановлена одним введением калия. Низкие концентрации магния и кальция также взаимосвязаны. Магний, как и кальций, преципитирует в растворах с фосфатами. Онкологические больные требуют дополнительного введения магния, поскольку в результате применения ряда препаратов происходит его повышенная потеря. Чаще используется соль сульфата магния.

Б и к а р б о н а т. Восполнение дефицита бикарбоната осуществляется, как правило, в виде лактата или ацетата. Ацетат является предшественником бикарбоната, он совместим со всеми растворами для парентерального питания. Возможно применение как натриевых, так и калиевых солей. Ацетат позволяет поставлять бикарбонат без опасности преципитации кальциевых и магниевых солей, легче метаболизируется, чем цитрат, лактат и глюконат. Использование лактата требует хорошей работы печени, в противном случае он может вызвать лактат-ацидоз.

И н с у л и н используется в растворах для парентерального питания при стойкой гипергликемии.

А л ь б у м и н может быть добавлен в растворы для парентерального питания для уменьшения количества калорий, требующихся для синтеза эндогенного альбумина и для поддержания коллоидного давления плазмы. Альбумин увеличивает риск бактериальной контаминации растворов.

М и к р о э л е м е н т ы играют большую роль в гемопозе, входят в состав большинства ферментных систем, активно участвуют в иммунологических реакциях, хотя тонкие механизмы их действия до сих пор не выяснены. Дотация микроэлементов у онкогематологических больных начинается с начала ППП. Растворы для ППП должны включать цинк, марганец, селен, кобальт, медь и железо. Для этой цели используются стандартные растворы микроэлементов (INZOLEN).

В и т а м и н ы. Роль экзогенных витаминов в метаболизме и их оптимальное количество при ППП до сих пор остается в стадии изучения. При стрессе увеличивается потребность в витаминах параллельно с повышением уровня обмена. Излишние концентрации витамина Е и С вместе с этим приводят к тяжелым осложнениям: появлению свободных радикалов кислорода и разрушению гепатоцитов. Жирорастворимые витамины вводятся в жировых эмульсиях. В детской онкологии при поражении печени и дефиците синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания большое значение приобретает устранение дефицита витамина К.

Антиэметики в детской онкологии.

Не все химиопрепараты, используемые в детской практике, в одинаковой степени вызывают тошноту и рвоту. По степени эметогенности их можно разделить на три группы (см. *Осложнения химиотерапии*).

До начала инфузии препаратов высокой степени эметогенности, таких как цисплатин и высокие дозы цитозара, необходимо в схему сопроводительной терапии обязательно включать противорвотные препараты и проводить лечение ими в течение всего курса ПХТ. Наиболее активными являются селективные блокаторы $5HT_3$ -рецепторов (зофран, китрил, навобан).

При использовании химиопрепаратов средней эметогенности применение дексаметазона и седативных средств позволяет достаточно успешно справляться с тошнотой и рвотой (рис. 3.7).

Проблема боли в детской онкологии.

Дети более чувствительны к боли, чем взрослые, и они более эмоционально реагируют на болевые воздействия. Поэтому в педиатрии вообще и в детской онкологии в частности принят принцип максимально щадящего подхода к выполнению процедур (как диагностических,

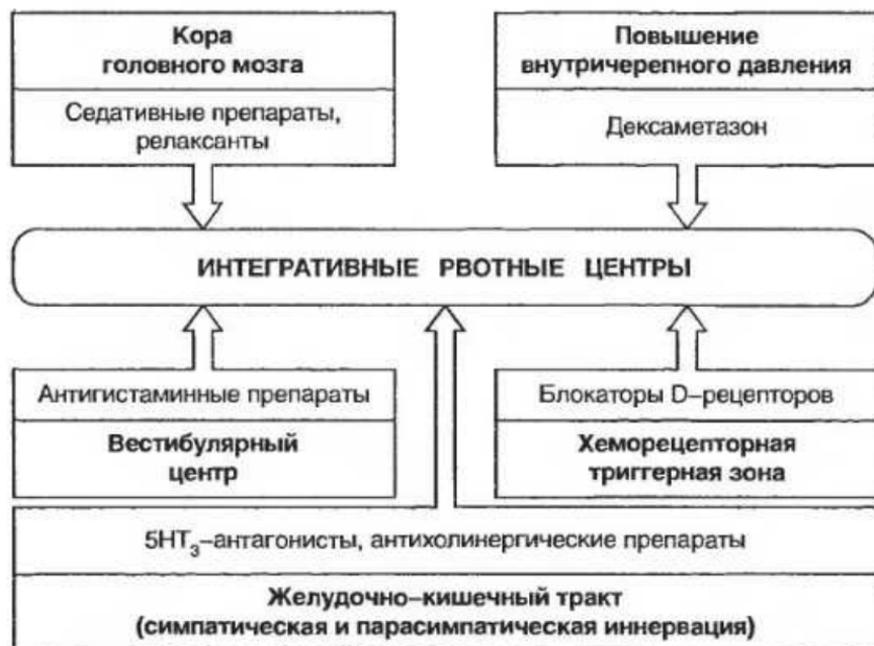


Рис. 3.7. Механизмы тошноты и рвоты и эффект антиэметиков

так и лечебных). Широко используется практика проведения манипуляций под общим обезболиванием.

Больные в терминальной стадии онкологического заболевания нуждаются в противоболевом симптоматическом лечении. Доза анальгетиков подбирается индивидуально, с учетом чувствительности больного. Очень важно сочетание медикаментозного и психологического компонентов контроля над болью. Идеальным является пребывание таких больных в хосписах, где должны работать специально подготовленные специалисты по уходу за умирающими пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аграненко В. А., Бахрамов С. М., Жеребцов Л. А. Компонентная гемотерапия. — Ташкент, 1995. — С. 46.
- Афанасьев Б. В., Забелина Т. С., Забаровская Л. С., Фрегатова Л. М., Шавва С. А. Методика пересадки кроветворных периферических клеток в клинику // Методические рекомендации. — СПб., 1996. — С. 16.
- Виницкий Л. И., Витвицкая И. М., Попов О. Ю. Иммунная терапия сепсиса — миф или реальность. Анестезиология и реаниматология. — № 3. — 1997. — С. 89—95.
- Джонс Х. Физика радиологии / Пер. с англ. — М.: Атомиздат, 1965. — 348 с.
- Дурнов А. А., Голдобенко Г. В., Курмашов В. И. Хирургическое лечение // Детская онкология. — М., 1997. — С. 78—82.
- Зарецкая Ю. М. Иммунологическое обследование клинических трансплантаций костного мозга // Гематология и трансфузиология. — 1988. — № 10. — С. 3—7.
- Инструкция по переливанию крови. — М., 1990.
- Клиническая рентгенорадиология (руководство) / Под ред. Г. А. Зедгенидзе. — М.: Медицина, 1985. — Т. 5. — 496 с.
- Козлов В. Ф. Справочник по радиационной безопасности. — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 192 с.
- Любимова Л. С., Савченко В. Г. Токсические осложнения у реципиентов костного мозга // Тер. архив. — 1990. — № 7. — С. 120—127.
- Организация радиологической службы / Под ред. Л. П. Симбирцевой. — Л.: Медицина, 1987. — 128 с.
- Основы трансфузиологии. — Пермь, 1995.
- Практическая трансфузиология. — М., 1997.
- Радиация. Дозы, эффекты, риск / Пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 79 с.
- Румянцев А. Г., Аграненко В. А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии. — СПб., 1995.
- Савченко В. Г., Паровицникова Е. Н., Любимова Л. С., Менделеева Л. П. Трансплантация костного мозга при острых лейкозах: за и против // Тер. архив. — 1993. — № 7. — С. 7—17.
- Томас Д. Трансплантация костного мозга при опухолевых заболеваниях системы крови // Тер. архив. — 1988. — № 5. — С. 12—23.
- Холин В. В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1979. — 224 с.

- Шедель И., Драйхаузен У. Терапия граммотрицательных сепсико-токсических заболеваний пентаглобином, иммуноглобулином с повышенным содержанием IgM. Анестезиология и реаниматология.— № 3.— 1996.— С. 4—9.
- Штайнигер Удо, фон Мюлендаль Карл Эрнст. Неотложные состояния у детей.— Минск: Медтраст, 1996.— С. 62—67, 76—78, 426—452.
- Bone Marrow Transplantation in Children/ Ed. by F. L. Johnson, C. Pochedly.— New York, 1990.— 530 p.
- Ching-Hon Pui. MD. Childhood leukemias// The New England Journal of Medicine.— 1995.
- Ching-Hon Pui, Evans William E. Acute lymphoblastic leukemia// The New England Journal of Medicine.— 1998.— № 9.
- Clinical practice of transfusion medicine/ Ed. by Z. D. Petz, S. N. Swisher.— Livingstone, 1989.— P. 615—634.
- Delaney Thomas F., Oldfield Edward H. Spinal Cord Compression// Vincent De Vita. Cancer, Principles and Practice.— 3 ed. ISBN0-397-50840-9, — P. 1978—1986.
- Demetri G. D., Griffin J. D. Hematopoietic growth factors and high dose chemotherapy: will grams succeed where milligrams fail?// J. Clin. Oncol.— 1991.— Vol. 8.— P. 761—764.
- Dirix L. Y. et al. Tumor lysis syndrome in a pt with metastatic merkel cell Carcinoma// Cancer.— 1991.— Vol. 67.— P. 2207—2210.
- Dobbs J., Barrett A. Practical Radioterapy Planning. Royal Marsden Hospital Practice.— London; Baltimor; Melbourne; Aucklend: Edward Arnold, 1988.— 248 p.
- Green Daniel M. Effects of treatment for childhood cancer on vital organ systems// Cancer (Suppl.)— 1993.— Vol. 71, № 10.— P. 3299—3305.
- Hays D. M. General Principles of Surgery // Principles and Practice of Pediatric Oncology.— 2 ed./ Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack.— Philadelphia, 1993.— P. 207—230.
- Head David R., Behm Frederick G. Acute lymphoblastic leukemia and the lymphoblastic lymphomas of childhood// Seminars in Diagnostic Pathology.— Vol. 12, № 4 (November).— 1995.— P. 325—334.
- Herve Dombred et al. Lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic Leukemia with abnormal marrow eosinophils// Cancer.— 1992.— Vol. 69, № 6.— P. 1356—1361.
- Jones Richard J. Biology and treatment of chronic myeloid leukemia// Current Opinion in Oncology.— 1997.— Vol. 9.— P. 3—7.
- Leishke G. J., Burgess A. W. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Part 1)// N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 327.— P. 99—106.
- Levin Mark, Cho Susan. Acute tumor lysis in high grade lymphoblastic lymphoma after prolonged episode of fever// J. Mevdical and Pediatric Oncology.— Vol. 26, № 6.— June 1996.— P. 417—419.
- Marraro G. et al. Acute respiratory failure and pulmonary thrombosis in leukemic children// Cancer.— 1991.— Vol. 67.— P. 696—702.
- McGlove P. B., Haake R. J., Bostrom B. C. et al. Allogenic bone marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia in first remission// Blood.— 1998.— Vol. 72.— P. 1512—1517.
- McGovern B., Solenberger R., Reed K. A totally implantable venous access system for long-term chemotherapy in children// J. Pediatr. Surg.— 1985.— Vol. 20.— P. 725—727.

- Montserrat Emilio.* Chronic lymphoproliferative disorders// Current Opinion in Oncology.— 1997.— Vol. 9.— P. 34–41.
- Multizentrische Therapiestudie (GPOH) Studienleitung A. Reiter, NHL-95.— P. 164–167, 156–159.
- Principles and Practice of Radiation Oncology (Second Edition).— Philadelphia; New York; London; Hagerstown — J. B. Lippincott Company, 1992.— 720 p.
- Radiation Therapy in Pediatric Oncology / Ed. J. Robert Cassady. Berlin; Heidelberg; New York—Springer Verlag, 1994.— 389 p.
- Raffenperger J. G.* Surgical management of Wilms' tumor// Wilms' Tumor/ Ed. by C. Pochedly, E. S. Baum.— Elsevier, 1984.— P. 301–313.
- Roberts William Mark, Zeev Estrov et al.* Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia// The New England Journal of Medicine.— 1997.— № 5.
- Rubnitz Jeffrey E., Ching-Hon Pui.* Childhood acute lymphoblastic leukemia// The Oncologist.— 1997.— Vol. 2.— P. 374–380.
- Sack V. H., Thesen N.* Bestrahlungsplanung.— Stuttgart; New York—Georg Thieme Verlag, 1993.— 225 p.
- Scmitz N., Dreger P., Zander A. et al.* A randomized, controlled, multicentre study of granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's disease undergoing autologous bone marrow transplantation// Blood.— 1993.— Vol. 82.— P. 146a (Abstract 568).
- Shamberger R. C., Weinstein H. J., Grier H. E.* The surgical management of fungal pulmonary infections in children with acute myelogenous leukemia// J. Pediatr. Surg.— 1985.— Vol. 20.— P. 840–844.
- Shiffer Charles A.* Leukemia // Current Opinion in Oncology.— 1997.— Vol. 9.— P. 1–2.
- Silverman Lewis B., Weinstein Howard J.* Treatment of childhood leukemia// Current Opinion in Oncology.— 1997.— Vol. 9.— P. 26–33.
- Strout Matthew P., Caligiuri Michael A.* Developments in cytogenetics and oncogenes in acute leukemia// Current Opinion in Oncology.— 1997.
- Wank Konrad.* Die Bedeutung des Magnesiums für die Behandlung von Herz- und Kreislauf Erkrankungen.— Stuttgart; Jena; New York: Gustav Fischer Verlag, 1995.— P. 1–17.
- Warrell Raymond P., Jr.* Metabolic Emergencies// Pizzo P. A. Principles and Practice in Pediatric Oncology.— P. 799–823.
- Weber T. R., West K. W.* Broviac central venous catheterization in infant and children// Am. J. Surg.— 1983.— Vol. 145.— P. 202–204.
- Weisdorf F., Labopin M., Nesbit M. E. et al.* Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: risk factors and clinical outcome// Br. J. Haematol.— 1994.— Vol. 86.— P. 62–69.
- Yahalom Joahim.* Superior Vena Cava Syndrom// Vincent De Vita. Cancer, Principles and Practice.— 3 ed.— P. 1971–1978.

Глава 4 || ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И ВТОРИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

При лечении злокачественных опухолей у детей используются все три известных метода лечения опухолей: химиотерапия, лучевая терапия и хирургический метод. При современной предоперационной терапии удастся в большинстве случаев избегать обширных калечащих операций, поэтому осложнения хирургического метода лечения у онкологических больных в основном не отличаются от обычных послеоперационных осложнений.

Химио- и лучевая терапия могут вызывать непосредственные и отдаленные последствия лечения, возникающие иногда даже через многие годы.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Ткани растущего организма в разной степени страдают от вредных воздействий, связанных с цитотоксическим лечением.

Тошнота и рвота — самые частые осложнения химиотерапии, и у взрослых эти осложнения встречаются почти у 85% больных. Частота тошноты и рвоты у детей изучена менее тщательно в силу невозможности порой четко документировать эти осложнения. Известно, что при возникновении рвоты во время первого курса химиотерапии, в дальнейшем частота и интенсивность тошноты и рвоты могут быть выражены в большей степени. Поэтому очень важно свести к возможному минимуму эти неприятные осложнения и профилактировать их возникновение. Для контроля над тошнотой и рвотой необходимо иметь в виду степень эметогенности различных препаратов. Некоторые химиопрепараты практически не вызывают рвоту у детей: винкристин, этопозид, низкие дозы цитозара. Ряд других препаратов обладают умеренной эметогенностью (циклофосфан, доксорубин, дактиномицин и карбоплатин). Высокой степенью эметогенности характеризуются цисплатин, высокие дозы мелфалана, ифосфамида и цитозара. В последние годы с появлением в клинической практике блокаторов 5-НТ₃-рецепторов (зофран, навобан, китрил) проблема тошноты и рвоты у онкологических больных практически решена.

Местные реакции при введении ряда цитостатиков могут возникать при нарушении правил инфузии, как, например, при экстравазальном попадании доксорубина, рубомицина, винкристина и дактиномицина, — некроз кожи и клетчатки.

Флебиты возникают после введения концентрированных растворов цитостатиков при несоблюдении правил разведения препаратов.

Нейропатии: периферические (арефлексия, парестезии, слабость, атония), парезы черепно-мозговых нервов, вегетативные нарушения (запоры, динамическая непроходимость, задержка мочи) могут возникать после применения винкалкалоидов — винкристина, винбластина и виндезина.

Диарея может быть вызвана непосредственным токсическим влиянием цитостатиков (циклофосфан, ифосфамид, комбинация высоких доз цитозара с антрациклинами) на быстро делящиеся клетки слизистой оболочки кишки. Повреждение клеток вызывает потерю жидкости и усиление перистальтики. Диарея обычно продолжается во время применения лекарства, ее вызвавшего, но иногда может затягиваться на более длительный срок. Это состояние может усугубить электролитные нарушения, возникающие при применении нефротоксичных цитостатиков.

Мукозит — воспаление слизистых оболочек, возникает при воздействии цитостатиков на быстро пролиферирующие клетки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, эзофагит, энтероколит, проктит). Клинически это проявляется болевым синдромом и диареей. Особенно тропны к слизистым антрациклины, дактиномицин, высокие дозы цитозара, метотрексат (при неадекватном введении лейковорина). Чаще всего мукозит возникает на 5–7-й день после начала инфузии цитостатика, его продолжительность и интенсивность во многом зависят от адекватности сопроводительного лечения. Нарушение целостности барьеров является предрасполагающим фактором для развития тяжелых инфекций.

Миелосупрессия может быть как следствием самого опухолевого процесса (лейкемии, метастазы в костный мозг), так и результатом цитостатического лечения. При использовании современных программ интенсивной химиотерапии при большинстве злокачественных опухолей у детей это осложнение встречается практически у каждого второго леченного ребенка. Практически все цитостатики (за исключением винкалкалоидов, блеомицина и аспарагиназы) являются миелотоксичными. Детский онколог, применяющий современные программы терапии, должен ясно отдавать себе отчет о серьезности последствий, возникающих в ходе интенсивного лечения, должен владеть всем арсеналом сопроводительной терапии и должен информировать родителей о возможно фатальных осложнениях. Самым опасным проявлением миелосупрессии является *нейтропения*.

Снижение числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и особенно менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ крайне опасно в плане развития различных инфекционных осложнений. Инфекции — самая частая причина смерти больных во время интенсивного противоопухолевого лечения. Распознавание инфекций у нейтропеничных больных затруднено из-за извращения классической клинической картины в силу отсутствия у этих больных «нормального» воспалительного ответа. Возбудителями инфекций могут быть как экзогенные, так и эндогенные микроорганизмы.

Тромбоцитопения. Цитостатики могут подавлять продукцию тромбоцитов, причем зрелые циркулирующие тромбоциты, как правило, не страдают, а мишенью цитостатиков являются клетки — предшественники тромбопоэза. Продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов 2–5 дней, поэтому минимальный уровень тромбоцитов ожидается, как правило, на 10–14-й день после введения цитостатиков. При использовании ряда цитостатиков (например, бусульфана и BCNU) максимальное падение числа тромбоцитов наблюдается позже (до 3 недель). Классически состояние тромбоцитопении описывается при снижении числа тромбоцитов в периферической крови до уровня менее $100 \times 10^9/\text{л}$, однако при отсутствии других отягощающих факторов, как лихорадка или коагулопатия, геморрагический синдром крайне редок. Риск кровотечений возрастает при снижении числа тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$, а при снижении до $10\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$ практически всегда присутствует геморрагический синдром. Для профилактики геморрагического синдрома нужно иметь в виду не только абсолютные показатели числа тромбоцитов, но и скорость их падения в течение предшествующих суток, а также общее состояние больного (наличие инфекции, лихорадки и т. д.). Особенно опасны кровотечения из желудочно-кишечного тракта и в центральную нервную систему (преимущественно в головной мозг). Для адекватной заместительной терапии клиника детской онкологии, использующая интенсивные программы химиотерапии, должна обязательно иметь в своем распоряжении современные лейкосепараторы для приготовления адекватного количества качественной тромбоцитарной массы.

Анемия довольно часто встречается при лечении онкологических больных, но крайне редко возникает как острая ситуация (за исключением случаев кровотечений), поскольку длительность жизни эритроцитов в кровяном русле составляет 120 дней. Дети достаточно хорошо адаптируются к сниженному содержанию гемоглобина, однако падение его ниже 80 г/л требует тщательного наблюдения за больным и решения вопроса о трансфузии эритроцитарной массы. Ряд больных могут иметь симптомы анемии, такие как бледность, слабость, сонливость, одышка, тахикардия. Снижение уровня гемоглобина до 60 г/л — абсолютное показание к гемотрансфузии. В идеале онкологические больные должны получать индивидуально подобранные гемокомпоненты.

Циститы геморрагические возникают, главным образом, при использовании циклофосфана и ифосфамида при неадекватной дозе уроротекторов (уромитексана и 2-меркаптоэтана-сульфоната) или неадекватной гидратации во время инфузии этих цитостатиков. Проявляется это осложнение макро- и микрогематурией, иногда очень трудно купируемой.

Острая почечная недостаточность может возникать после инфузии препаратов платины, метотрексата, ифосфамида. Возникновение олиго- или анурии требует проведения интенсивных мероприятий (гипергидратация в режиме форсированного диуреза, введение препаратов, стимулирующих почечный кровоток).

Острая кардиотоксичность. При введении ряда цитостатиков (этопозид, антрациклины) могут возникать гипотония, тахикардия, аритмии.

Аллергические реакции. Принципиально любой цитостатик (как любой медикамент) может вызвать аллергическую реакцию, но чаще всего аллергические реакции возникают после применения аспарагиназы. Симптомы: кожная сыпь в виде крапивницы, общая эритема кожи, отек Квинке, бронхоспазм и наиболее грозное проявление аллергии — анафилактический шок. Премедикация стероидами и антигистаминными препаратами, а также пролонгирование инфузии могут помочь в уменьшении аллергических проявлений.

Псевдоаллергические реакции. Могут возникать при инфузии вепезида. Клинически возникает состояние шока с падением артериального давления, тахикардией и т. п., но в отличие от настоящей аллергической реакции это состояние не связано с образованием антител.

Острые энцефалопатии. Проявляются нарушением сознания (сомноленция, спутанность, до острых психозов), судорогами. Возникающие симптомы требуют немедленного прекращения инфузии цитостатика и коррекции возникших осложнений. Так, появление нистагма во время инфузии высокодозного цитозара служит ранним симптомом развития острой энцефалопатии и требует экстренного вмешательства.

Острые токсические гепатопатии. Гепатотоксичными являются метотрексат, антрациклины, 6-меркаптопурин и тиогуанин. Дактиномицин у маленьких детей может вызвать даже веноокклюзионную болезнь. Проявление — резкое увеличение активности печеночных ферментов (иногда более чем в 20 раз превышающие нормальные показатели) с или без увеличения содержания билирубина в сыворотке крови. Необходимо иметь в виду, что в условиях нашей страны больные дети часто бывают инфицированы вирусами гепатитов В и С либо могут инфицироваться в процессе лечения при проведении массивных гемотрансфузий. Поэтому развитие острой токсической гепатопатии на фоне инфицированной печени может приобретать очень серьезные черты.

ОТСРОЧЕННЫЕ И ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В связи со значительными достижениями в лечении детей со злокачественными заболеваниями большинство этих детей, излечившись от опухолей, пополняют взрослую популяцию. Американские исследователи подсчитали, что к 2000 году эти в прошлом больные встречаются с частотой 1 на 1000 взрослых в возрасте до 30 лет. Поэтому в настоящее время серьезное внимание уделяется исследованию отдаленных последствий лечения и качеству жизни этих больных. Сегодня проводятся исследования, выявляющие связь между конкретными лечебными агентами и последствиями, возникающими вследствие их применения. Для этого в США создана специальная группа по изучению поздних осложнений противоопухолевого лечения (Late Effects Study Group). В наблюдении за излечившимися детьми должны принимать участие не только детские онкологи, но и специалисты других профилей (эндокринологи, хирурги-ортопеды, офтальмологи, невропатологи и другие).

Одним из наиболее важных и заметных осложнений лечения является *задержка роста и развития ребенка*, что может быть следствием прямого и непрямого воздействия лучевой терапии. Прямое воздействие радиации возникает при локальном облучении — укорочение роста при облучении тел позвонков — кранио-спинальное облучение при опухолях мозга, длинных трубчатых костей, при вовлечении в облучение зон роста. Задержка роста может быть следствием непрямого воздействия на растущие ткани через нарушение гормональной регуляции при облучении гипоталамо-гипофизарной области (снижение продукции соматотропного гормона) и области щитовидной железы (снижение продукции тиреотропного гормона). Гипоталамическая дисфункция может также проявляться либо в ускоренном, либо замедленном половом развитии. Краниальное облучение в дозе 18 Гр у некоторых больных уже может вызывать гормональные дисфункции. Факторами, определяющими степень задержки роста, являются доза облучения (зависимость прямо пропорциональна) и возраст ребенка в момент проведения лучевой терапии (зависимость обратно пропорциональна).

Задержка интеллектуального развития является следствием облучения головного мозга ребенка в высоких дозах, причем, чем моложе ребенок, тем серьезнее последствия облучения. Поэтому общепринятой практикой во всех центрах детской онкологии является наличие возрастных ограничений при необходимости краниального облучения: дети до 2 лет с лейкемиями получают меньшие дозы ЛТ, а дети с опухолями головного мозга младше 3 лет не облучаются вообще.

Следствием локального облучения может быть *асимметрия лица* при облучении орбиты при рабдомиосаркоме, *асимметрия развития мягких тканей брюшной стенки и позвоночника* при облучении поло-

вины живота при опухоли Вилмса, *недоразвитие мягких тканей и костей плечевого пояса* после облучения шеи высокими дозами при лимфогранулематозе, *утолщение корней зубов и аномальное их развитие* (вплоть до остановки роста) после облучения челюстей. *Асептический некроз бедра* может быть следствием облучения этой кости при саркоме Юинга.

Прямым следствием лучевой терапии может быть *лугевая катаракта*, часто возникающая после краниального облучения у детей младше 2 лет (в силу анатомических особенностей у них труднее экранировать хрусталик). Лучевая катаракта также типичное осложнение после тотального облучения тела, как элемента режима кондиционирования при ТКМ.

Органические поражения ЦНС (лейкоэнцефалопатия с интракраниальными кальцификатами) могут возникать после повторных краниальных облучений в сочетании с интратекальными введениями метотрексата. Даже при отсутствии грубых органических поражений ЦНС у ряда больных могут возникать неврологические осложнения после краниального облучения (психологические последствия, трудности в учебе). В связи с этими возможными осложнениями в настоящее время наблюдается тенденция к изъятию краниального облучения, по крайней мере, у больных с ОЛЛ, заменяя его интратекальными введениями цитостатиков. По-видимому, в недалеком будущем в краниальном облучении будет нуждаться не более 10% детей с Т-клеточными лейкомиями из группы очень высокого риска.

Функция половых желез и фертильность — следующая проблема, возникающая у излеченных от злокачественной опухоли. Прямым следствием лучевой терапии может быть *снижение фертильности* или даже *стерильность* после облучения половых желез как у мальчиков (облучение яичек при тестикулярном рецидиве ОЛЛ), так и у девочек (облучение таза). Помимо ситуаций, возникающих после хирургического удаления половых желез (орхектомия, овариэктомия), последствий лучевой терапии, применение ряда химиотерапевтических агентов может повлечь за собой возникновение стерильности. Например, хорошо известно, что при лечении лимфогранулематоза с использованием схемы МОРР, куда входят мустарген и натулан, после 6 курсов химиотерапии у мальчиков в 100% случаев развивается стерильность. Главными «виновниками» возникновения стерильности считаются алкилирующие агенты и натулан (прокарбазин). В то же время применение натулана в лечении болезни Ходжкина у девочек не оказывает никакого отрицательного влияния на функцию яичников. Интересно, что проявление вторичных половых признаков у мальчиков не страдает, поскольку клетки Лейдига, ответственные за вторичные половые признаки, оказались химиорезистентными, а в ходе химиотерапии страдает главным образом герминогенный эпителий.

Алопеция в результате применения химиопрепаратов всегда обратима, волосы начинают восстанавливаться практически сразу после

завершения цитостатического лечения. Алопеция, возникающая после ЛТ, носит локальный характер (ограниченная полем облучения) и, как правило, тоже обратима.

Пулмониты, фиброз легочной ткани и, как следствие, ограничение рестриктивной способности легких может возникать после применения блеоцина (эффект доза-зависимый) и метотрексата (редко). Особенно вероятно развитие этого осложнения при дополнительном облучении легких.

Почечная недостаточность (ПН). Ее возникновение связано с использованием нефротоксичных цитостатиков (главным образом — цисплатина и ифосфамида). Морфологически в основе ПН лежит некроз канальцев, поэтому это состояние необратимо. Предрасполагающими факторами к возникновению почечной недостаточности являются наличие заболевания почек в анамнезе, гипоальбуминемия, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов). Факторами, снижающими риск почечной недостаточности, являются режим форсированного диуреза и инфузия цисплатина в гипертоническом растворе поваренной соли (3% раствор).

В настоящее время в клиническую практику входит препарат амифостин (этиол, WR-2721), который первоначально был известен как радиопротектор. Однако при клинических испытаниях (Германия, США) было обнаружено, что это вещество является хорошим цитопротектором при проведении не только облучения, но и ХТ. Доказано, что использование амифостина перед применением ХТ значительно снижает острую, кумулятивную и отсроченную токсичность (нефро- и ототоксичность, гематотоксичность) ряда химиопрепаратов, не снижая при этом их противоопухолевой активности. Поэтому при использовании амифостина, вероятно, удастся снизить частоту осложнений, возникающих при применении препаратов платины и других алкилирующих агентов.

Нарушения электролитного баланса тесно связаны с почечной недостаточностью. У больных даже после завершения цитостатического лечения могут длительно существовать гипомагниемия, нарушения кальциево-фосфорного обмена и др. Следствием нарушения минерального обмена является нарушение минерализации костей и зубов, особенно заметные у детей.

Ототоксичность, проявляющаяся в основном снижением слуха, — осложнение, возникающее как последствие применения цисплатина. Главным образом дети теряют чувствительность к высоким тонам. Карбоплатин, принадлежащий к этому же классу препаратов, становится ототоксичным при дозе более 800 мг/м².

Кардиомиопатия может быть следствием как лучевой, так и химиотерапии (антрациклины) либо, чаще, их сочетанием. В настоящее время описаны случаи внезапной смерти молодых людей при явлениях

некупируемой сердечной недостаточности или аритмии много лет спустя после лечения антрациклинами. Особенно опасно в этом случае сочетание лечения антрациклинами и облучения области сердца. Кумулятивная доза антрациклинов более 300 мг/м² может настораживать в плане возникновения кардиомиопатии и/или аритмии. Механизмы развития лучевой и антрациклиновой кардиомиопатий разные, но отрицательный эффект одинаков. При радиационном воздействии страдает главным образом эндотелий сосудов, и механизм миокардиодистрофии сходен с таковым при обычной ишемической болезни: сужение коронарных сосудов — нарушение питания — фиброз миокарда.

Миокардиодистрофия после применения антрациклинов возникает из-за непосредственного повреждения миоцитов комплексом «антрациклин-свободное железо». В миоцитах возникает дилатация саркомерулярной системы, миоциты теряют миофибриллы, вследствие чего и возникает диффузный миокардиосклероз. У детей часто этот процесс сопровождается жировой инфильтрацией миоцитов. В последнее время путем применения кардиоксана (ICRF-187), являющегося кардиопротектором во время лечения антрациклинами, вероятно, удастся в некоторой степени предотвращать серьезные кардиологические осложнения лечения. Однако даже простым пролонгированием инфузии антрациклинов до 24–48 часов удается значительно уменьшить риск развития кардиомиопатии.

В процессе лечения антрациклинами необходимо тщательно мониторировать сердечные функции путем регулярных эхокардиографических исследований. Оценивая данные эхокардиографии (для исключения антрациклиновой кардиомиопатии), необходимо особо обращать внимание на показатели, выявляющие нарушения сократительной способности левого желудочка. При выявлении нарушений (фракция выброса менее 46%, фракция укорочения менее 25%) применение рубомицина и доксорубицина исключается.

Расчет фракции выброса (изгнания):

$$\frac{V_{\text{диаст.}} - V_{\text{сист.}}}{V_{\text{диаст.}}} \times 100\%$$

где $V_{\text{диаст.}}$ — конечный диастолический объем левого желудочка;
 $V_{\text{сист.}}$ — конечный систолический объем левого желудочка.

Расчет фракции укорочения:

$$\frac{D_{\text{диаст.}} - D_{\text{сист.}}}{D_{\text{диаст.}}} \times 100\%$$

где $D_{\text{диаст.}}$ — конечный диастолический размер левого желудочка;
 $D_{\text{сист.}}$ — конечный систолический размер левого желудочка.

Дисфункция щитовидной железы — частое осложнение среди лиц, подвергшихся облучению шеи, причем повреждение щитовидной железы более значительны у детей и подростков, чем у взрослых больных, получивших одинаковую дозу облучения, так как растущая и развивающаяся железа более чувствительна к радиации. Риск развития *гипотиреозидизма* зависит от дозы облучения. Так, по данным американских авторов [Constine L. et al., 1984], среди детей, получивших менее 26 Гр на область шеи, лишь у 17% развилась дисфункция ЩЖ, в то же время среди детей, получивших более 26 Гр, уже у 78% был зарегистрирован гипотиреозидизм. Дальнейшие наблюдения за этими больными показали, что у трети из них в последующем отмечалось спонтанное выздоровление от недостаточности ЩЖ. Остальные дети должны получать заместительную терапию препаратами тиреоидина, что необходимо не только в качестве чисто заместительной терапии, но и важно для прекращения гиперпродукции ТТГ и длительной стимуляции ЩЖ. К последствиям лучевой терапии относят также и образование аденом ЩЖ, возникновение гипертиреозидизма и даже рака ЩЖ.

Иммуносупрессия — состояние, сопровождающее больного весь период лечения онкологического заболевания и сохраняющееся от 6 месяцев до 1 года после завершения иммуносупрессивного лечения. Поэтому все инфекционные заболевания в этот период носят затяжной характер и требуют достаточно интенсивного лечения. По той же причине профилактические прививки ребенку, излеченному после злокачественной опухоли, лучше проводить спустя год после завершения терапии для получения максимального иммунного ответа (формирование иммунитета в результате адекватной продукции соответствующих антител).

На сегодняшний день нет данных о тератогенном воздействии цитостатической терапии, полученной в детстве, поскольку не отмечено повышенной частоты врожденных аномалий у потомства выживших больных. Хотя нужно отметить, что накопленного материала еще не достаточно для категоричных выводов.

ВТОРИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Самая серьезная проблема среди поздних осложнений лечения — это возникновение вторичных опухолей у выживших больных, как последствия противоопухолевой терапии, либо по причине генетической предрасположенности, либо в сочетании обеих причин. Частота вторичных злокачественных опухолей, по данным литературы, колеблется от 3 до 12%, и, по общему мнению, риск возникновения второй опухоли у этих больных примерно в 10–20 раз выше, чем в здоровой

популяции людей того же возраста. Замечено, что у лиц женского пола вторичные опухоли развиваются чаще. Более того, современные более интенсивные программы терапии, возможно, увеличат риск возникновения вторичных опухолей в будущем. Генетическая предрасположенность к возникновению злокачественных опухолей хорошо иллюстрируется у больных с ретинобластомой. Примерно у 10% больных с односторонним поражением и практически у всех больных с билатеральной опухолью имеется риск возникновения вторичной опухоли. Как правило, это опухоли костей (в основном остеогенная саркома) и саркомы мягких тканей. Известны и другие состояния, предрасполагающие к возникновению злокачественных процессов, такие как нейрофиброматоз и синдром Li—Fraumeni.

Облучение — хорошо известный канцерогенный фактор. Очаговая доза более 40 Гр может быть причиной возникновения злокачественной опухоли костей или мягких тканей в зоне предшествующего облучения. Так, например, пристальное внимание исследователей в настоящее время привлекла проблема возникновения рака молочной железы у очень молодых женщин (16—30 лет), излеченных в детстве от лимфогранулематоза, которые подвергались облучению средостения и легких, подмышечных и подключичных областей в дозе 40 Гр в классическом режиме. Последствием краниального облучения в младшем возрасте (младше 5 лет) может быть возникновение опухолей головного мозга, а после облучения шеи — возникновение рака щитовидной железы. Приведенные примеры констатируют факты, хотя на сегодняшний день неясно, имеют ли эти дети генетическую предрасположенность к возникновению злокачественных опухолей, и если да, то влияние противоопухолевой терапии (ее вид, дозы, время), возможно, усиливает этот риск.

Не все цитостатики увеличивают риск вторичных злокачественных опухолей. Наиболее значительна связь применения алкилирующих агентов с возникновением в т о р и ч н ы х л е й к е м и й, особенно в сочетании с облучением: чаще всего возникают ОнеЛЛ, крайне злокачественно текущие и резистентные к терапии. Хорошо известным примером может служить история лечения лимфогранулематоза, когда риск возникновения острого миелоидного лейкоза через 10—12 лет после излечения от болезни Ходжкина прямо пропорционален дозе полученных алкилирующих медикаментов.

Второй класс цитостатиков, имеющих лейкемогенный эффект, — это ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид (VP-16) и тенипозид (VM-26), применение которых усиливает риск возникновения вторичного миелоидного лейкоза, правда, в сроки более короткие (латентный период в среднем составляет 30 месяцев), чем при лечении алкилирующими агентами. Характерным его признаком является хромосомная транслокация t(21q23). И в этом случае решающими факторами риска являются доза препаратов и комбинации цитостатиков.

В этой связи в настоящее время остро дискутируется вопрос лечения доброкачественного заболевания — гистиоцитоза из клеток Лангерганса, в схему лечения которого очень часто входит этопозид.

Знания о последствиях противоопухолевой терапии чрезвычайно необходимы для разработки новых программ лечения опухолей, имеющих целью высокую эффективность при минимальных непосредственных и отдаленных последствиях лечения.

ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Успехи в лечении опухолей у детей в последние годы и длительный период наблюдения за влиянием лечения на рост и развитие выявили некоторые особенности.

Отдаленный эффект радиации на развитие скелетной и мышечной ткани у детей существенно отличается от таковых у взрослых и проявляется более заметно. В то же время репаративные способности некоторых органов и тканей у детей могут быть большими, чем у взрослых.

С широким применением в последние годы различных программ химиолучевого лечения следует уделять особое внимание изучению возможного сочетания действия химиопрепаратов и лучевой терапии, проявляющегося чаще всего в усилении эффекта. Все это следует учитывать при выборе методов лечения и планировании лучевой терапии.

Кожа. До использования источников мегавольтной терапии лучевые реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки существенно ограничивали возможности применения высоких доз облучения и влияли на качество последующей жизни. В последние годы с применением ЛУЭ удастся значительно снизить нагрузки на кожу и подкожную клетчатку, и реакции со стороны кожи в виде эпидермита или эритемы довольно редки, так как доза на кожу редко превышает 30–35 Гр. Однако не следует забывать, что некоторые химиопрепараты, используемые в сочетании с облучением, могут усиливать побочные действия радиации.

Гемопозитивские ткани. Пролиферирующие клетки костного мозга очень чувствительны к действию радиации и могут поражаться при очень незначительных дозах (0,5 Гр и меньше). Из зрелых клеток наиболее чувствительны лимфоциты, в то время как гранулоциты, тромбоциты и эритроциты довольно резистентны. Изменения со стороны периферической крови зависят от объема костного мозга, попадающего в зону облучения. Распределение костного мозга у детей значительно отличается от взрослых. Наибольшее снижение активности костного мозга наблюдается при облучении протяженными полями

при лимфогранулематозе, где дозы свыше 40 Гр могут приводить к длительным стойким нарушениям гемопоэза. Риск выраженной гематологической токсичности также возрастает при сочетании лучевой терапии с полихимиотерапией.

Селезенка. Облучение селезенки при лимфогранулематозе или нефробластоме в дозе, превышающей 40 Гр, приводит к гипоспленизму и может способствовать развитию таких тяжелых осложнений, как пневмококковый сепсис.

Растущие кости. Ростковые зоны костей, в особенности эпифизы, очень чувствительны к радиационному воздействию. Даже доза 10 Гр может привести к значительному угнетению роста костей у маленьких детей, а доза 30–40 Гр вызывает серьезные нарушения развития скелетной системы. Некоторые химиопрепараты, такие как актиномицин Д, усиливают этот эффект.

Позвоночник. Наибольшие изменения со стороны позвоночника, выражающиеся в угнетении его роста, наблюдаются после облучения через протяженные поля при лимфогранулематозе и опухоли Вилмса. Задержка роста может наблюдаться при дозе на позвоночник более 20 Гр и зависит от возраста детей. Облучение части позвоночника (например, при опухоли Вилмса) может приводить к диспропорциональному его развитию.

Грудная клетка. Использование мантийных полей при лимфогранулематозе или широких полей при тотальном облучении легких вызывает характерную деформацию грудной клетки (укорочение ключиц, грудного отдела позвоночника, диспропорциональное развитие ребер), выраженность которой зависит от дозы облучения и возраста ребенка во время лечения.

Головки бедер особенно чувствительны к поражающему действию радиации и химиопрепаратов. Асептические некрозы, природа которых до сих пор не ясна, давно известны как осложнения кортикостероидной терапии в сочетании с лучевой терапией. При облучении зон тазобедренных суставов не рекомендуется превышать дозу на головки бедер в 25 Гр, особенно у детей до 4 лет.

Длинные трубчатые кости. При облучении трубчатых костей при саркоме Юинга наблюдается диспропорция в длине конечностей, их фрактуры, особенно если в зону облучения попадают эпифизы.

Зубы. Нарушения роста зубов отмечаются при дозах свыше 24 Гр на область челюсти.

Мягкие ткани и мышцы. Чаше всего отмечается атрофия мускулатуры шеи при использовании высоких доз в лечении лимфогранулематоза. У детей, подвергавшихся облучению по поводу опухоли Вилмса, атрофия скелетной мускулатуры может усиливать развитие в последующем сколиоза.

Глаза. Наиболее чувствительным к радиации является хрусталик, доза на него, превышающая 10–12 Гр, приводит к развитию катаракты.

Сетчатка довольно резистентна к действию ионизирующего излучения, однако доза на сетчатку свыше 50 Гр может привести к поздней ретинопатии, проявляющейся через 1–3 года после лечения и схожей по симптоматике с диабетической ретинопатией. Более высокие дозы могут даже вызывать окклюзию центральной артерии сетчатки с острой потерей зрения. Радиационные поражения зрительного нерва и хиазмы наблюдаются при дозе свыше 50 Гр при проведении лучевой терапии опухолей мозга.

Сердечно-сосудистая система. При облучении средостения в дозе свыше 40 Гр могут возникать радиационные поражения перикарда, миокарда, клапанов и проводящей системы сердца.

Легкие. Изменения со стороны легких могут проявляться через 2–6 месяцев в виде острого пульмонита или через 6 и более месяцев в виде пневмосклероза и зависят от объема облучаемой легочной ткани и дозы. При тотальном облучении легких толерантной считается доза до 10 Гр, при облучении средостения доза на прилегающую легочную ткань не должна превышать 30–35 Гр. Нарушения вентиляционной функции легких могут возникать также в результате деформации грудной клетки при мантийном облучении по поводу лимфогранулематоза.

Желудочно-кишечный тракт. Симптомы острого лучевого эзофагита при облучении шеи и средостения могут проявляться через 2–4 недели, при дозах, не превышающих 40 Гр, эти симптомы купируются с применением симптоматической терапии, доза свыше 45 Гр может приводить к стриктуре пищевода. Усилению поражающего действия радиации на пищевод способствует сочетание лучевой терапии с доксорубицином. Радиационные гепатиты встречаются достаточно редко, так как в настоящее время доза при тотальном облучении печени не превышает 25 Гр, однако к тотальному облучению печени следует подходить очень осторожно, с учетом сочетанного действия радиации и химиотерапии. Частота возникновения острых симптомов радиационного энтерита зависит от объема облучения кишечника, дозы и сочетания облучения с химиопрепаратами, в частности с актиномицином Д.

Почки. При облучении живота превышение дозы на здоровую почку в 15 Гр может приводить к нефропатии. Применение химиопрепаратов, выводящихся через почки, может усиливать поражающий эффект радиации.

Яичники. Эффект радиотерапии на функцию яичников зависит как от дозы облучения, так и от возраста, в котором проводилась лучевая терапия. При облучении малого таза доза на яичники свыше 20 Гр в большинстве случаев приводит к стойкой дисфункции яичников. При необходимости использования более высоких доз на область таза, в частности при лечении лимфогранулематоза, возможно выполнение овариопексии.

Яички. Большинство исследований указывает на очень высокую чувствительность яичек к радиации у взрослых. Гораздо меньше информации имеется об эффекте облучения яичек у детей. В основном это относится к прямому облучению яичек при острых лейкозах, вызывающему снижение уровня тестостерона, олиго- и аспермию, однако оценить влияние радиации при острых лейкозах трудно, так как эти больные получают интенсивную полихимиотерапию. Во всех остальных случаях при облучении области таза следует стремиться к максимально возможной защите яичек даже от рассеянного излучения с помощью специальных блоков.

Мологные железы. Гипоплазия молочных желез отмечается уже при дозе 10 Гр, особенно если в зону облучения входят ареола и сосок, и является довольно частым осложнением при облучении грудной клетки у девочек в препубертатном периоде.

Эндокринная система. Гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм наблюдаются при облучении шеи при дозах свыше 20 Гр и требуют дальнейшей гормональной коррекции. Облучение области гипофиза и гипоталамуса в дозах свыше 50 Гр также может вызывать серьезные эндокринные нарушения.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Защита от инфекции в организме нормально функционирует при соблюдении ряда условий, главное из которых — наличие физиологических и анатомических барьеров:

1. Целостность эпителия кожи и слизистых оболочек, особенно полости рта и желудочно-кишечного тракта.
2. Функционально активные лейкоциты и моноциты с интактной иммунной системой, способной быстро увеличивать число этих клеток для ответа на инфекцию.
3. Функционирующий клеточный иммунитет, способный продуцировать лимфоциты для борьбы с небактериальными инфекциями, главным образом вирусными.
4. Нормально функционирующая селезенка, обеспечивающая защиту от ряда специфичных микроорганизмов типа пневмококков.
5. Нормальное функционирование иммунной системы может осуществляться только в условиях белково-энергетической достаточности (для быстрого увеличения числа иммунокомпетентных клеток и антител необходимо адекватное количество строительного материала и адекватное энергетическое обеспечение процесса пролиферации). В обычных условиях это обеспечивается сбалансированным питанием.

Инфекции до сих пор являются одной из основных причин смерти онкологических больных, особенно при проведении интенсивной химиотерапии. Течение инфекций у больных в состоянии цитопении отличается от классической картины в результате нарушения всех защитных барьеров организма.

Мукозит — одно из основных осложнений полихимиотерапии, включающей высокие дозы препаратов, антрациклины, дактиномицин и метотрексат. Лучевая терапия часто является причиной локальных дерматитов и мукозитов. Все больные, получающие интенсивную химиотерапию, имеют центральные венозные катетеры, наличие которых образует дополнительные входные ворота инфекции.

Дебют онкологического заболевания, особенно всех видов лейкозий и лимфом, развивается на фоне дефекта иммунитета, вследствие угнетения нормального кроветворения опухолевым процессом. Специфическое лечение усугубляет этот дефицит. Миелосупрессия, следствием которой является периферическая панцитопения, — главное осложнение полихимиотерапии. Практически все цитостатики являются в той или иной степени миелотоксичными, за исключением винкристина и аспарагиназы.

Глубина и длительность нейтропении всегда коррелирует с тяжестью инфекции. Период полужизни циркулирующих гранулоцитов составляет 6–7 часов, они очень чувствительны к циторедуктивной терапии. Во время индукционного курса нейтропения при ОМЛ может длиться более месяца, при этом всегда есть вероятность септических осложнений. При нейтропении любой этиологии, продолжающейся более 3 недель, велик риск возникновения аспергиллеза. Частота инвазивных микозов резко возрастает при уровне циркулирующих гранулоцитов менее 100 клеток в 1 мкл.

Опасность возникновения септицемии, вызванной капсулированными бактериями (особенно группами *Pneumococcus*, *Neisseria men.*, *Haemophilus influenza*), возрастает после удаления селезенки, когда снижаются уровни IgM и пропердина. Клеточный иммунитет, включающий Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, клетки-эффекторы и вырабатываемые ими лимфокины, отвечает за защиту против протозойных инфекций, грибов и определенных облигатных внутриклеточных организмов.

У больных с лейкозами и лимфомами всегда есть определенный риск заболевания протозойными инфекциями, криптококкозом и гистоплазмозом, особенно при применении кортикостероидов. Пневмоцистная пневмония (возбудитель — *Pneumocystis carini*) — это довольно частая инфекция у больных с нарушением Т-лимфоцитарного звена и, к сожалению, часто фатальная. Постоянное профилактическое применение триметоприма/сульфаметоксазола практически сводит к нулю риск возникновения этой тяжелой протозойной инфекции.

Вирусы являются сильными иммуносупрессорами, вызывают срыв макрофагальной и лимфоцитарной защиты.

Кроме количественных нарушений у больных гемобластозами имеются нарушения функции нейтрофилов: миграции, хемотаксиса, фагоцитоза. Кортикостероиды, особенно в сочетании с винкристином, аспарагиназой или 6-МП, резко снижают миграцию и фагоцитоз нейтрофилов, что тоже отрицательно сказывается на иммунитете больного. Зрелые макрофаги более устойчивы к цитотоксическому действию химиопрепаратов, чем гранулоциты, и сохраняют фагоцитарную активность во время нейтропении. Таким образом, сочетание нейтропении, лимфопении и моноцитопении является фоном, предрасполагающим к инфекции.

Нарушение питания — серьезная проблема в детской онкологической клинике. Ребенок — растущий организм, для обеспечения нормальных анаболических процессов ему необходимо достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. Нормальное сбалансированное питание обычно обеспечивает достаточное их количество. Во время заболевания и лечения онкологического процесса часто нарушается нормальное обеспечение необходимыми ингредиентами при увеличении их расхода. В дебюте ряда заболеваний происходит потеря веса (болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, нейробластомы) и интоксикация, сопровождающая ряд опухолевых заболеваний и часто являющаяся причиной анорексии, делают процессы катаболизма преобладающими над процессами анаболизма.

Колонизация микроорганизмов



Рис. 4.1. Возможные варианты возникновения инфекционных осложнений

Тошнота и рвота в процессе ХТ и стоматит, препятствующий нормальному питанию, снижают количество поступления необходимых питательных веществ извне. Таким образом, у больного ребенка при значительном дефиците поступления преобладает процесс чрезмерного расхода необходимых для нормального функционирования организма веществ, особенно энергии. Для пополнения абсолютно необходимых для поддержания витальных функций запасов энергии в организме неотвратимо включается механизм глюконеогенеза, что усугубляет процессы катаболизма, результаты чего могут быть фатальными. Поэтому чрезвычайно важной является проблема адекватного питания онкологического больного, как энтерального, так и парентерального.

Нарушение целостности естественных барьеров (кожа, слизистые), дефекты в фагоцитарной защите приводят вначале к колонизации микроорганизмов, а в дальнейшем к инфекции. Колонизации также способствует подавление большинством антибиотиков анаэробной флоры, которая в обычных условиях препятствует распространению многих аэробов.

Схематически вероятность возникновения инфекционных осложнений может быть представлена в виде рис. 4.1.

КОЛОНИЗАЦИЯ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Эндогенная флора — это тщательно сбалансированный симбиоз для каждого индивидуума, и тем не менее 80% инфекций у онкологических больных вызваны именно эндогенной флорой, половина из которой получена во время госпитализации (рис. 4.2).

Наиболее частыми внутрибольничными штаммами являются: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*, *Candida albicans*, *Aspergillus species*.

У больных смена нормальной аэробной флоры и колонизация носоглотки и ЖКТ грамотрицательными аэробами наблюдается вскоре после госпитализации еще до назначения антибиотиков. Назначение антибиотиков усиливает колонизацию. Но только часть микроорганизмов являются патогенными, способными вызвать инфекционный процесс.

Наиболее патогенными считаются различные штаммы *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*, *Proteus*. Менее патогенны *E. coli*, несмотря на более частую выявляемость.

Staphylococcus epidermidis (коагулазо-негативный стафилококк) — сапрофит здорового организма, но у иммунокомпромированных больных он вызывает пневмонии, эндокардит, бактериемию. Риск септицемии, вызванной внутрибольничными штаммами *Staphylococcus*



Рис. 4.2. Пути возникновения внутригоспитальной инфекции у пациентов группы повышенного риска

epidermidis, возрастает при продленной интубации, при использовании интравазальных и внутрисполостных катетеров и зондов. Коагулазонегативный стафилококк стал практически резистентным ко всем β-лактамным антибиотикам. Ванкомицин в этих случаях является антибиотиком выбора, но существуют штаммы, резистентные и к ванкомицину. Бактериемии, вызванные коагулазонегативным стафилококком, имеют относительно хороший прогноз при использовании современных антибиотиков. Выживаемость составляет примерно 90%.

Особенно опасны внутрибольничные штаммы *Streptococcus haemolyticus* и *Enterococci*. Стрептококки в большом проценте мультирезистентны к антибактериальной терапии, особенно при применении

хинолонов и котримоксазола для деконтаминации. Ванкомицин-устойчивые внутрибольничные штаммы *Enterococci* способны передавать ген резистентности к ванкомицину другим грамположительным коккам: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus haemolyticus*. Предрасполагающими факторами для развития стрептококковых инфекций являются: поражение слизистых полости рта и ЖКТ, нераспознанные вирусные инфекции верхних дыхательных путей с нарушением целостности дыхательного эпителия, подавление грамотрицательной флоры. Бактериемии, вызванные стрептококками, имеют довольно плохой прогноз, летальность составляет примерно 18%.

Candida albicans и *Candida tropicalis* могут длительно колонизировать кожу, ротоглотку, мочеполовую систему, ЖКТ без последствий. К инвазивному кандидозу предрасполагает назначение химиотерапии, приводящее к нарушению целостности слизистых, являющихся в данном случае входными воротами, и гранулоцитопения. *Candida albicans* встречается у 80% больных, получающих антибактериальную терапию, но более патогенна *Candida tropicalis*, которая встречается значительно реже. *Aspergillus species* чаще всего находятся в земле и пыли. В стационарах конидии *Aspergillus* могут колонизировать воздух, систему вентиляции. Ингаляция конидий в параназальные синусы и легкие является основными входными воротами для инфекции. Патологические состояния, вызванные этим возбудителем, могут варьировать от бессимптомной колонизации до образования легочной аспергиллемы и инвазивных аспергиллезов.

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА И ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Повышение температуры тела — самый частый симптом у онкологических больных, причиной которого может быть опухолевый распад, инфузия цитостатиков и антибиотиков, трансфузии гемокомпонентов. Не менее чем у 70% больных лихорадка связана с инфекцией, особенно при гранулоцитах менее 500 клеток в 1 мкл. Медиатором температурной реакции является IL-2 — медиатор фазы острой воспалительной реакции, который вырабатывается моноцитами-макрофагами и всеми фагоцитирующими клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Для выявления причины повышения температуры тела у больного с нейтропенией необходимо проведение следующих мероприятий:

1. Желательно иметь две культуры крови до начала антибактериальной терапии.
2. При наличии центрального венозного катетера необходимо дополнительно взять посев крови из периферической вены.

3. Культуры флоры со слизистых носа, зева, анальной области, аспирационного и биопсийного материала, стула и мочи. Даже незначительные воспалительные изменения (гиперемия кожи, болезненность) в перианальной области должны быть расценены как проявление инфекции этой области (*Pseudomonas aeruginosa*, анаэробы).
4. Клинический анализ мочи. Бактериурия и лейкоцитурия в сочетании с нейтропенией должны быть расценены как мочева инфекция.
5. Рентгенография грудной клетки, хотя более информативной будет КТ, особенно при подозрении на грибковую инфекцию (*aspergillus*).
6. УЗИ брюшной полости (выявление абсцессов печени, селезенки, почек).
7. При подозрении на грибковую инфекцию дополнительным методом исследования является определение антител, антигенов групп *Candida* и *Aspergillus*.
8. Дополнительными исследованиями являются: а) вирусологическая диагностика — ПЦР на определение вирусов *Herpes*, *CMV*, *Parvo-vv.*; токсоплазмы, микоплазмы, хламидии; б) иммунологическое исследование — выявление антител к микоплазме, токсоплазме, хламидиям, вирусам.

Многочисленными исследованиями доказано, что у больных с нейтропенией и фебрилитетом примерно 60% выявленных микроорганизмов со слизистых носа и зева, а также из мочи и стула являются истинными возбудителями инфекции.

Нейтропения изменяет нормальный воспалительный ответ, очаг инфекции выявить очень трудно. Например, пиурия отмечается только у 11% больных с мочевой инфекцией, гной в мокроте — только у 8% больных пневмонией. Не выявленный и не леченый очаг инфекции может стать причиной молниеносного сепсиса и летального исхода. Риск бактериемии особенно возрастает при количестве лейкоцитов менее 100 клеток в 1 мкл. При невозможности выявить очаг инфекции и отрицательных данных микробиологических исследований говорят о наличии лихорадки неясного генеза (ЛНГ).

Все лихорадящие больные с числом нейтрофилов менее 1000 клеток требуют эмпирического назначения антибиотиков до получения результатов микробиологических исследований не позже, чем через 2 часа от первого эпизода лихорадки. Крайне желательно исключить другие причины температурной реакции.

В выборе эмпирической антибактериальной терапии большое значение имеет прогнозирование длительности агранулоцитоза, его глубина, характер основного заболевания (ОМЛ, МДС) и предположительный очаг инфекции. Эмпирически назначаемое сочетание антибиотиков должно учитывать внутригоспитальную флору данного

учреждения. Наиболее оправданным следует считать комбинацию антибиотиков широкого спектра действия с прогнозируемыми модификациями через 24–48 часов от начала антибактериальной терапии.

Все рекомендации для эмпирической антибактериальной терапии всегда включают антибиотики, активные в отношении грамотрицательной флоры. Несмотря на то что в количественном отношении инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, встречаются реже, летальность у больных с агранулоцитозом и грамотрицательным сепсисом составляет 20–30%. Смерть у этой категории больных может наступить через несколько часов после начала бактериемии.

Эмпирические режимы антибактериальной терапии:

- 1) комбинация β -лактамного антибиотика и аминогликозида;
- 2) комбинация двух β -лактамных антибиотиков;
- 3) β -лактамная монотерапия (3, 4 поколение цефалоспоринов, карбапенемы).

Преимущества сочетанной антибактериальной терапии:

- широкий спектр подавляемой флоры;
- высокая бактерицидная активность;
- более быстрый бактерицидный эффект;
- синергизм;
- оптимальная терапия для *Pseudomonas aeruginosa*;
- более ограниченные возможности развития резистентности к антибиотикам;
- снижение частоты суперинфекций.

В настоящее время наиболее частой причиной инфекционной лихорадки при агранулоцитозе в большинстве центров являются грамположительные микроорганизмы (стафилококки и стрептококки). Эта флора часто устойчива к цефалоспорином. Оксациллин и флулоксациллин проявляют неплохую активность против некоторых метициллин-чувствительных штаммов стафилококков и стрептококков. При неглубокой нейтропении и отсутствии сепсиса они эффективны, поэтому оправдано их применение при ЛНГ. Энтерококки умеренно чувствительны к ампициллину и всем ациламинопенициллинам. Назначение ванкомицина в эмпирическом режиме антибактериальной терапии должно быть ограничено только наличием глубокой нейтропении (менее 500 клеток) в сочетании с сепсисом, пневмонией либо тяжелым мукозитом на момент первого фебрильного эпизода.

Ампициллин в комбинированной антибактериальной терапии применяется при отсутствии бактериемии и сепсиса и при неглубокой нейтропении (более 500 клеток) при угрозе инфекций, вызываемых *E. coli*, *Enterococcus*.

Активные антисинегнойные антибиотики (цефтазидим, цефепим, аминогликозиды, ациламинопенициллины) обязательно назначаются:

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА



Рис. 4.3. Основные принципы антибактериальной терапии у больных с фебрилитетом (лихорадкой неясного генеза) и нейтропенией

- если есть подозрение на *Pseudomonas aeruginosa*;
- существует опасность развития внутрибольничного инфицирования штаммами *Pseudomonas*;
- при глубокой нейтропении (менее 500 клеток).

При миелоидных формах лейкозов антибактериальная терапия должна быть с самого начала усиленной, ожидаемая нейтропения может длиться до 6 недель, поэтому лучше начинать с сочетания цефалоспоринов 3-го поколения с аминогликозидами либо ациламинопенициллинами.

Цефтазидим, цефепим и карбопенемы могут применяться как монотерапия, но в большинстве случаев они являются антибиотиками резерва, так же, как ванкомицин, клиндамицин, монобактамы, рифампицин. Цефалоспорины первого поколения неустойчивы к действию β -лактамаз, поэтому они применяются редко.

Основные принципы эмпирической антибактериальной терапии у больных с фебрилитетом и нейтропенией представлены на рис. 4.3.

ИНФЕКЦИИ, ТРЕБУЮЩИЕ МОДИФИКАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

У лихорадящих больных с нейтропенией при более узком спектре эмпирически назначаемой антибактериальной терапии требуется проводить несколько модификаций через 48–72 ч.

Об эффективности антибактериальной терапии можно судить по исчезновению фебрилитета через 24–48 ч, отсутствию новых очагов инфекции, уменьшению либо исчезновению старых. Косвенным признаком служит снижение СРБ, СОЭ, отрицательные данные микробиологии. Длительность антибактериальной терапии: три дня после прекращения фебрилитета у больных с нормальными показателями гранулоцитов и до восстановления гранулоцитов у больных с нейтропенией.

При катетер-ассоциированной бактериемии (в 80% — это коагулазо-негативный стафилококк) в терапию добавляется ванкомицин. Если через 48 часов после начала антибактериальной терапии в крови продолжает высеваться коагулазонегативный стафилококк, катетер удаляется. Больные должны получать антибактериальную терапию от 10 до 14 дней, пока остается риск интраваскулярной инфекции. Редко встречающийся микроорганизм — *Leuconostoc* — грамположительный кокк, имеющий высокую резистентность к ванкомицину, который может вызывать бактериемии у больных с лейкозами, чувствителен к ампициллину.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

Преобладающие возбудители инфекции у больных с нейтропенией представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Преобладающие возбудители инфекции у больных с нейтропенией

Локализация инфекционного процесса	Группа возбудителя	Вид возбудителя	
Септицемия	Грамнегативные	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	
	Грамположительные	<i>Staph. aureus/epidermitis</i> <i>Streptococcus</i> <i>Corynebacterium</i>	
	Анаэробы	<i>Bacteria</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i>	
Легкие	Бактериальные	<i>Strep. pneumoniae</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
		Вирусные	<i>CMV</i> , <i>RSV</i> <i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Adenovirus</i>
	Протозойные инфекции	<i>Pneumocystis</i> <i>Toxoplasma</i>	
	Грибы	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Cryptococcus</i>	
Желудочно-кишечный тракт Слизистая полости рта Периодонт Пищевод		<i>Streptococcus</i> <i>Anaerobes</i> <i>Candida</i> <i>Herpes simplex</i>	
	Кишечник		<i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Campylobacter</i> <i>Salmonella</i>

Окончание таблицы 4.1

Локализация инфекционного процесса	Группа возбудителя	Вид возбудителя
Кишечник		<i>Yersinia</i> <i>Aeromonas</i> <i>Shigella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>Histoplasma</i> CMV Rotavirus HSV <i>Adenovirus</i>
Перианальная область		<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Streptococcus D</i>
Мочевыделительная система		<i>E. coli</i> <i>B. proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Enterococci</i> <i>Candida</i>
Кожа		<i>Streptococcus/staphylococcus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Aspergillus/Candida/Mucor</i> <i>Herpes simplex/zoster</i>
Центральная нервная система Менингит		<i>Cryptococcus</i> <i>Listeria</i> <i>H. influenza</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Meningococcus</i>
Абсцесс головного мозга		<i>Staph. aureus</i> <i>Nocardia</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Mucor</i>
Энцефалит		<i>Herpes simplex</i> <i>Varicella</i> <i>Вирус кори</i> <i>Toxoplasma</i>

В последние годы возбудителями тяжелых инфекций чаще стали являться грамотрицательные микроорганизмы: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Выросла частота инфекций, вызванных псевдомонадами других групп: *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *P. stutzeri*. *Pseudomonas putrefaciens* (*Alteromonas putrefaciens*) — это

грамотрицательная не продуцирующая глюкозу палочка, которая вызывает средний отит и некротически-язвенный процесс на нижних конечностях, может вызывать тяжелые септицемии. *Xanthomonas maltophilia* практически резистентна ко всем антибиотикам, в литературе описаны положительные клинические эффекты от применения триметоприм-сульфаметоксазола и некоторых флухинолонов.

Выросла частота тяжелых септических инфекций, вызываемых *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*. Только некоторые штаммы этих бактерий чувствительны к ациламинопенициллинам, новым аминогликозидам, из цефалоспоринов активен цефепим, умеренная активность отмечается у цефтазидима, в отдельных случаях эффективны сочетания флухинолонов с аминогликозидами либо цефтазидимом. Карбопенемы (меронем) являются антибиотиками выбора.

5% всех бактериемий вызваны анаэробами. Как правило, они вызывают смешанные инфекции, наиболее частыми входными воротами являются полость рта и перианальная область. Тяжелые энтероколиты, в том числе и псевдомембранозный энтероколит, вызваны анаэробной флорой. *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, особенно *Clostridium tertium* и *Clostridium difficile*, – очень патогенны, причем только половина штаммов чувствительна к стандартным антианаэробным антибиотикам (клиндамицину и метронидазолу), но большинство штаммов чувствительны к ванкомицину (орально при энтероколитах) и карбопенемам. *Leptotrichia buccalis* может быть причиной бактериемии при поражении слизистой ротовой полости.

Параллельно с достижениями в противоопухолевой и антибактериальной терапии выросла частота оппортунистических грибковых инфекций. Наиболее частые патогены – это *Candida* и *Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans*. Реже встречаются *Trichosporon beigeli*, *Fusarium species*, *Zigomycetes* и др. В последние годы появились инфекции, вызванные необычными для иммунокомпромиссных больных возбудителями: *Torulopsis pintolepsii*, *Saccaromyces cerevisiae*, *Pseudaallerescheria boydii*, *Mallassezia furfur* и др. Эти организмы поражают несколько органов, вызывая грибковый сепсис. Инфекции, вызванные ими, имеют очень плохой прогноз при нейтропении.

Существует много патогенных штаммов *Aspergillus*, но наиболее клинически значимые – это *A. fumigatus* и *A. flavus*. При глубоком агранулоцитозе инвазивные и диссеминированные формы аспергиллеза практически не чувствительны к терапии (амфотерицин + итраконазол).

Candida species включают: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitania* и, связанную с ними, *Torulopsis glabata*. Группа *Mucorales* (*Zigomycetes*) включает *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Cunninghamella* и *Mucor*.

Лечение микозов будет разобрано ниже.

Токсоплазмоз. Манифестация может быть в виде энцефалита, менингита, хориоретинита, гепатоспленомегалии и желтухи. Диагноз ставится на основании данных серологии.

Л е ч е н и е: пиреметамин (дараприм) и сульфаниламиды (сульфодиазин, сульфометоксидиазин, сульфометоксазол и сульфален). Препараты действуют как синергисты, но эффективны только в пролиферативной стадии, не в фазе образования псевдоцист. Из других препаратов используются кларитромицин и клиндамицин.

Вирусные инфекции. В настоящее время у онкогематологических больных увеличилась частота тяжелых вирусных инфекций с летальным исходом. Вирусы, как правило, не являются причиной инициального фебрилитета при агранулоцитозе. Вероятность вирусной инфекции возрастает при глубокой (менее 100 клеток) и длительной (более 7 дней) нейтропении, длительном применении кортикостероидов. Вирусы, которые могут явиться причиной лихорадки, — это прежде всего группа *Herpes* (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *CMV*, *EBV*), *Parvovirus*, ДНК- и РНК-вирусы.

Инфекции, вызванные *Herpes simplex*, у онкогематологических больных практически всегда носят рекуррентный характер, присутствие в крови больного антител к вирусу *Herpes simplex* является индикатором потенциального риска инфекции. Как правило, заболевание носит локализованный характер, но в зависимости от степени миелодепрессии может принимать тяжелые и генерализованные формы. Ацикловир ингибирует вирусы I и II типа, эффективны как парентеральные, так и пероральные формы этого препарата. Вирусы *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, кроме поражения кожи и слизистых оболочек, могут поражать печень с быстрым подъемом трансаминаз в 10–20 раз и выше. Гепатиты, вызванные этими вирусами, должны лечиться большими дозами ацикловира. Все клинические формы инфекций, вызванные *Varicella zoster* и *Herpes zoster*, у онкогематологических больных требуют обязательной терапии ацикловиром и проведения необходимых эпидемиологических мероприятий на отделении.

Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна—Барра (*EBV*), клинически проявляются симптомами легкого гепатита, но могут привести к злокачественной В-клеточной пролиферации с инфильтрацией печени, кишечника либо других органов. У здоровых людей вирус Эпштейна—Барра инфицирует эпителиальные клетки ротоглотки и циркулирующие В-лимфоциты. Более 80% взрослого населения являются его носителями. Репликация вируса в ротоглотке всегда повышена при лечении, которое угнетает Т-клеточный иммунитет. Латентная инфекция в В-лимфоцитах при определенных обстоятельствах может привести к трансформации В-лимфоцитов в фенотип лимфобластоидных клеток либо в вирус-продуцирующие В-клетки.

Инфекции, вызванные цитомегаловирусом (*CMV*), имеют латентный период и проявляются при повреждении иммунной системы в

период глубокой нейтропении. Использование в терапии высокодозного цитарабина повышает риск заболевания *CMV*. Чаще всего поражаются легкие, пищевод и кишечник. Поражение печени отмечается у больных с диссеминированной формой инфекции. При этом отмечается повышение трансаминаз не более чем в 10 раз. Массивный некроз паренхимы встречается редко. В печени возникают микроабсцессы, иногда поражение эпителия желчного протока. Цитомегаловирусная инфекция провоцирует возникновение у больного тромбоцитопении.

Лечение: ганцикловир 7,5 мг/кг/день в течение 20 дней. При пневмонии и поражениях ЖКТ эффективно сочетание ганцикловира с иммуноглобулином. При резистентности вируса к проводимой терапии можно использовать фоскарнет.

Аденовирус вызывает острые инфекции с поражением легких, кишечника и печени. У больных с глубокой иммуносупрессией (после ТКМ) описаны геморрагические циститы, вызванные этим возбудителем. Аденовирус проявляет чувствительность к высокодозному ганцикловиру и, возможно, к рибавирину, но использование этих препаратов при лечении аденовирусных инфекций очень ограничено.

Лечение: использование поливалентных иммуноглобулинов.

Ротавирус вызывает энтероколиты со рвотой и диареей и нарушением водно-электролитного баланса. Путь передачи — энтеральный, контактный, не вызывает виремии даже при нейтропении, прогноз обычно благоприятен.

Лечение: коррекция водно-электролитного обмена, КЩС. Специфическая терапия противовирусными препаратами не требуется. Необходимо соблюдать строго санитарно-эпидемиологический режим для предотвращения распространения заболевания в отделении.

МУКОЗИТЫ

Причиной тяжелых стоматитов, некротически-язвенных гингивитов является смешанная инфекция, включающая грамположительную флору, грибы и анаэробы. Чаще всего встречаются стоматиты, вызванные *Candida albicans*. Могут быть и вирусные стоматиты (*Herpes simplex*). Вирусные повреждения слизистой являются входными воротами для бактериальной суперинфекции, требуют проведения полного или частичного парентерального питания из-за болевого синдрома.

Лечение: применение дифлюкана (флюконазола), ацикловира, трихопола, оксациллина — в зависимости от возбудителя.

Периректальный целлюлит (периректальный мукозит) чаще вызывается анаэробами *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, стрептококками группы D. В антибактериальную терапию требуется включение антианаэробных и антипсевдомонадных

антибиотиков. Очень важно раннее начало антибактериальной терапии: при появлении первых жалоб на боли, идеально при появлении первых симптомов. Дополнительные методы лечения включают сидячие ванны 3–4 раза в день, слабительные, диету с ограничением растительной клетчатки.

Этиологический фактор *нейтропенического энтероколита* включает анаэробы и грамотрицательные бактерии: *Clostridium spp.*, *Pseudomonas*. Оптимальная антибактериальная терапия в этом случае должна покрывать весь спектр грамотрицательных микроорганизмов, обязательно *Pseudomonas* и анаэробы (метронидазол). Показания к хирургическому вмешательству в период нейтропении ограничены, объем вмешательства по возможности минимален. При развитии клиники перитонита необходима резекция некротизированного участка кишки.

Терапия антибиотиками широкого спектра действия часто приводит к развитию тяжелой суперинфекции — *псевдомембранозному энтероколиту*, вызванному *Clostridium difficile*, встречается после длительного применения цефтазидима, клиндамицина, в литературе описаны случаи псевдомембранозного энтероколита после терапии тиенамом. Клинические симптомы могут варьировать от диареи до рвоты и частичной динамической непроходимости кишечника. Ванкомицин (через рот) является антибиотиком выбора.

ПНЕВМОНИИ

Пневмонии требуют более интенсивной антибактериальной терапии. Комбинация с бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, имеет очень плохой прогноз. Самыми активными антибиотиками являются цефалоспорины III–IV поколения, устойчивые к действию β -лактамаз. При нейтропении с пневмонией, вызванной эпидермальным стафилококком, целесообразно назначить ванкомицин.

Legionella pneumophila и *L. micdadei* — частая причина пневмоний у иммунокомпромиSSIONS больных. При интерстициальной форме, в большинстве случаев вызываемой легионеллой, микоплазмой или хламидиями, в терапию добавляется эритромицин.

Прогноз пневмонии, вызванной *Pneumocystis carini*, очень плохой. Заболевание лечится высокими дозами котримоксазола. Одним из вариантов лечения может быть препарат пентамидин-изетионат (длительная внутривенная инфузия). Препарат очень токсичен.

Неэффективность антибактериальной терапии позволяет начать антимикотическую терапию амфотерицином В, дифлюканом. При интерстициальной пневмонии, вызванной CMV, назначается ганцикловир, фоскарнет, цитотект. Применение фоскарнета дискутабельно из-за его высокой токсичности.

МОЧЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

У больных с нейтропенией их причиной чаще всего являются грамотрицательные бактерии, энтерококки и грибковая флора. В лечении тяжелых мочевого инфекций хорошую активность имеют флухинолоны.

Кроме антибактериальной терапии больным с глубокой нейтропенией (менее 100 клеток) показано лечение колоние-стимулирующими факторами (см. главу 3). Терапия поливалентными иммуноглобулинами проводится при дефиците иммуноглобулинов Т-супрессии, при резистентном течении септического процесса либо при рекуррентных вирусных инфекциях.

МИКОЗЫ

Кандидоз у онкологических больных может варьировать от бессимптомных или легких форм стоматитов до угрожающих жизни кандидемий и метастатических инфекций.

Поражение полости рта и глотки может проявляться в различных формах, чаще всего в виде молочницы, иногда в виде толстого коричневого налета на языке. Эти формы поддаются терапии неабсорбируемыми формами имидазолов, такими как клотримазол *per os*. При рефрактерности флоры альтернативный вариант — кетоконазол (низорал) либо флюконазол (дифлюкан).

Поражение пищевода может протекать бессимптомно (примерно у 25% больных), но чаще больные жалуются на дисфагию, боли при глотании и за грудиной, реже на рвоту, тошноту, подъем температуры либо кровотечение из ЖКТ. Диагноз ставится после эзофагоскопии и обнаружения в пищеводе белых налетов, эритематозных участков и язв. Определенно диагноз может быть поставлен только после микроскопии, поскольку аналогичная картина отмечается и при бактериальном и вирусном поражении. Соскобы и смывы выявляют носительство *Candida*, но не определяют инвазивность. Кроме микроскопии необходимо провести микробиологическое исследование и определить антитела к вирусам и грибам. Не все пациенты подлежат эзофагоскопии. Исключение составляют дети раннего возраста и больные с некорригированной тромбоцитопенией, а также клинически нестабильные пациенты. В такой ситуации желателен эмпирическое назначение антимикотиков и противовирусных препаратов.

Лечение кандидозного поражения пищевода зависит от гематологического и клинического статуса больного. В легких случаях достаточно назначение дифлюкана. У лихорадящих пациентов с агранулоцитозом и высоким риском диссеминации назначается амфотерицин В.

При аутопсии у больных с гранулоцитопенией всегда выявляется колонизация ЖКТ *Candida*, но эта форма инфекции редко диагностируется при жизни. Наиболее частые находки при эндоскопии желудка — эрозии, язвы, псевдомембраны.

Кандидозный перитонит может возникнуть после хирургических вмешательств. При перфорации чаще возникает инфекция, вызванная *C. albicans*, в то время как катетер-ассоциируемый перитонит чаще вызван *C. tropicalis*. При подозрении необходимо удалить интраперитонеальный катетер, так как штаммы *Candida* активно адгезируют на силистических поверхностях.

Л е ч е н и е: системная терапия амфотерицином В либо флюцитозиним (анкобон, анкотил), либо их сочетание.

Кандидоз мочевыделительной системы. Кандидурия может быть следствием поражения как верхних, так и нижних мочевыводящих путей. Кандидурия, фебрилитет, иногда обструкция мочеточника «грибковыми шарами», выявленная при рентгенографии, указывают на грибковое поражение почек. Такие больные должны получать системно амфотерицин В в течение всего периода нейтропении.

Диссеминированный кандидоз с вовлечением в процесс различных органов — это угрожающее жизни осложнение при лечении опухолевых заболеваний. На ранних стадиях диагноз очень трудно поставить. Кандидемия может быть поздней находкой уже при органном поражении. *Candida albicans* — наиболее частая причина кандидемии, но *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* все чаще выявляются у больных с тяжелой нейтропенией. Инвазивные формы кандидоза варьируют от острых молниеносных, потенциально летальных форм до хронических, локализованных либо диссеминированных форм (гепатоспленальный кандидоз). Эти разграничения условны и определяются длительностью процесса. Дети с нейтропенией и инвазивным кандидозом обычно имеют постоянную либо рекуррентную лихорадку во время терапии антибиотиками широкого спектра действия. Начало может быть острое, с септического шока, с фебрилитетом и ознобом, нарушением сознания и падением артериального давления, кардиоваскулярным коллапсом. Косвенным указанием на наличие инвазивного кандидоза могут быть миалгии, кандидурия, метастатические кожные эрозии (чаще всего округлые одиночные либо скоплениями до 1 см в диаметре). С мацерированных поверхностей кожи нужно обязательно взять посев и соскоб на микроскопию. Редко, но может быть эндофтальмит. Диагноз инвазивного кандидоза легче поставить при выявлении *Candida* в культурах крови либо других жидкостях (цереброспинальной, перитонеальной, синовиальной, плевральной). В процесс могут быть вовлечены печень, селезенка, почки, сердце, легкие, суставы и кости. Клиническая картина поражения печени — постоянные лихорадки, дискомфорт в животе, повышение щелочной фосфатазы, билирубина, трансаминаз на фоне восстановления гранулоцитов. В этой

ситуации необходимо активно искать кандидозные абсцессы в печени, селезенке, почках либо в других тканях (УЗИ, КТ).

Легочный кандидоз чаще возникает при аспирации либо гематогенным путем. На рентгенограмме выявляются характерные округлые инфильтраты.

Лечение системных и глубоких кандидозов должно быть с самого начала очень агрессивным: амфотерицин В в возрастающих дозах длительностью иногда до нескольких месяцев. Оправданы комбинации амфотерицина и флюконазола. При эндофтальмите существует риск потери зрения. Для снижения нефротоксичного эффекта при применении амфотерицина В можно вводить его в жировых эмульсиях (интралипид). Амбизом — липосомальный амфотерицин В — вводится в возрастающих дозировках (до 8–10 мг/кг). Он имеет большую эффективность и меньше побочных эффектов (миелосупрессия, лихорадка, нефротоксичность, гипокалиемия, гипомagneземия), чем амфотерицин В.

Криптококкоз. Чаще всего поражаются легкие и центральная нервная система (менингит). Диагноз ставится после нахождения криптококка в ликворе, крови, мокроте или моче.

Лечение: длительная терапия амфотерицином и флюцитозином. Введение амфотерицина эндолумбально невозможно, но вопрос о введении флюконазола либо итраконазола находится в стадии изучения.

Аспергиллез. Как правило, больные, находящиеся в состоянии нейтропении, получают антибиотики широкого спектра действия и амфотерицин В из-за рекуррентной лихорадки. Однако стандартный режим введения амфотерицина в дозе 0,5 мг/кг не защищает организм от развития инвазивного аспергиллеза. Наиболее часто встречаются инвазивные поражения легких и синуситы, на поздних стадиях поражаются эндокард, ЦНС.

При *синуситах* (чаще всего поражаются гайморовы пазухи) обнаруживаются изъязвления, кровотечения, налеты, болезненность. На рентгенограммах и КТ параназальных синусов часто отмечаются утолщения слизистой, уровни жидкости, инвазия стенки синуса либо выполненность полости. При прогрессировании процесса возможно возникновение некроза нёба, перiorбитальных целлюлитов, кавернозных синус-тромбозов и прямая инвазия ЦНС.

Инвазивный легочный аспергиллез иногда связан с синуситом. Типичными симптомами являются плевральные боли, лихорадка, кашель, иногда с кровавистой мокротой. Ранняя рентгенологическая картина похожа на бронхопневмонию, далее процесс захватывает несколько долей с образованием каверн. Иногда процесс начинается с узелковых поражений. Инфильтраты чаще расположены рядом с плеврой. Диагноз инвазивного аспергиллеза может быть подтвержден бронхоскопией с трансbronхеальной биопсией и бронхоальвеолярным лаважем

либо открытой биопсией легкого, хотя отрицательные данные бронхоскопии не исключают диагноза*.

При локализованных формах легочного аспергиллеза может быть предпринята попытка сегментарной резекции для удаления аспергиллемы. Другими показаниями к оперативному вмешательству может быть кровотечение из каверны и распространение аспергиллеза в кости и мягкие ткани грудной клетки.

Поздние осложнения легочных форм — это образования сосудистых аневризм. Обычно они возникают в период восстановления костномозгового кровотока, и кровотечение из этих аневризм может быть фатальным. В этих крайних обстоятельствах резекция пораженного участка может спасти жизнь.

Экстрапульмональный аспергиллез встречается у 10–20% больных с аспергиллезом. Поражаются головной мозг, кожа, ЖКТ, сердце и другие органы. Диагноз аспергиллеза ЦНС ставится на основании данных КТ и МРТ. Анализ ликвора не всегда выявляет возбудитель. Иногда предпринимают попытку оперативного удаления аспергиллем печени, головного мозга. Инвазивные формы аспергиллеза имеют крайне высокую смертность, поэтому необходимо стремиться к более раннему выявлению заболевания и *укорочению длительности миелосупрессии*.

Л е ч е н и е: амфотерицин В является основным препаратом для лечения всех форм аспергиллеза, но терапевтический успех зависит от раннего выявления заболевания. Больным с гранулоцитопенией и лихорадкой в течение 7 дней обязательно эмпирически назначается амфотерицин в дозе 0,5 мг/кг. Если диагностирован аспергиллез, доза амфотерицина немедленно повышается до 1,2–1,5 мг/кг. Продолжительность терапии определяется индивидуально. Прекращение терапии амфотерицином возможно только по восстановлении числа гранулоцитов. Итраконазол отдельно или совместно с амфотерицином В эффективен в ряде случаев при лечении аспергиллеза.

У половины больных после повторных курсов химиотерапии вероятен рецидив аспергиллеза. Поэтому отдельными авторами рекомендуется проводить профилактические курсы амфотерицина В и итраконазола за 48 часов до начала реиндукционной терапии и продолжать ее до восстановления показателей крови.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ

Антибактериальная профилактика начинается с момента поступления больного в клинику. Рекомендуется профилактическое назначение ряда медикаментов:

* У больных с глубокой гранулоцитопенией и тромбоцитопенией, нарушениями в свертывающей системе инвазивные процедуры очень ограничены.

1. *Бисептол* (котримоксазол) в возрастных дозировках 2–3 раза в неделю.
2. *Нистатин* либо флюконазол, либо амфоморонал в возрастных дозировках ежедневно.
3. При снижении числа нейтрофилов менее 1000 в 1мкл — назначение неабсорбируемых антибиотиков: *полимиксина* либо *колистина*.
4. При угрозе длительной нейтропении — ингаляция *амфотерицина В* 2 раза в день.

Местная профилактика:

1. Санация полости рта, желательна до начала нейтропении. Полоскания растворами антисептиков, обработка слизистой водорастворимыми красителями (фуксин, генциан-виолет и др.) либо растворами бетаизодонны. Использование растворов хлоргексидина должно быть ограничено (ингибирует рост фибробластов). При развитии стоматита — дополнительные полоскания смесью раствора 2% лидокаина, маалокса, 5% пантенола в соотношении 1 : 1 : 1. В состав полоскания могут быть включены антибиотики, антимиотики и витамины.
2. Тщательная гигиена гениталий и анальной области, обработка кожи слизистых противовоспалительными и антибактериальными кремами. При развитии воспалительных изменений на коже в области гениталий и перианальной области — обработка мазями с Polyvidon-Iod-комплексом и пантенолом.
3. Уход за кожей: ежедневное мытье либо обтирание антисептическими растворами, содержащими Polyvidon-Iod-комплекс (растворы бетаизодонны), профилактика пролежней.
4. При нейтропении использование только термически обработанной пищи, овощей и фруктов — в очищенном виде.

Профилактика внутрибольничных инфекций:

1. Обработка рук персоналом и больными аэрозольными растворами антисептиков, активно действующими против бактерий, грибов, вирусов.
2. Использование только жидкого мыла.
3. Ежедневная смена полотенец либо использование одноразовых полотенец.
4. Запрещение хранения в палатах и на отделении живых цветов.
5. При нейтропении менее 1000 в 1 мкл — изоляция больного, при снижении менее 100 в 1 мкл — работа в режиме стерильного бокса.
6. Использование только одноразовых систем и шприцев.
7. Соблюдение полной асептики при постановке и работе с центральными и периферическими венозными катетерами, желудоч-

ными зондами и мочевыми катетерами. Избегать использования в период нейтропении мочевых катетеров и желудочных зондов.

8. Обработка палаты растворами антисептиков дважды в день.
9. Профилактика распространения инфекции, вызванной *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*, *Rota-вирусом*, группой кишечных инфекций: смена халатов, перчаток в палате, обработка рук.

Уход за центральными катетерами. Доступы к центральным венам: чаще всего пунктируется подключичная и внутренняя яремная вена. У первичных больных с лейкозами и больных с тромбоцитопенией предпочтительней использовать внутреннюю яремную вену (при подключичном доступе существует опасность гематомы средостения и в дальнейшем медиастинита). Обязателен рентгенологический контроль после постановки центрального катетера: катетер должен находиться в верхней полой вене, у входа в правое предсердие, либо в *v. Brachiocephalica*. При подключичном доступе катетер не должен находиться во внутренней яремной вене из-за опасности тромбообразования при развитии турбулентного потока крови во время инфузий. Обязателен режим полной асептики при венопункциях. После проведения катетера в вену — обработка места пункции растворами антисептиков и защита стерильным материалом, укрепление катетеров швами или чаще лейкопластырем с последующей сменой и контролем лейкопластырной фиксации не реже одного раза в 3–5 дней и, по показаниям, чаще. Места соединений катетеров с инфузионными системами должны быть защищены стерильным материалом. Подключение инфузий проводится с соблюдением правил антисептики.

Для проведения высокодозной химиотерапии требуется длительное стояние центральных катетеров в вене. Предпочтение отдается термолабильным, апирогенным материалам, имеющим совместимость с тканями, например катетерам из полиуретана фирмы Braun (*цертон* — прозрачный, имеет встроенные рентгеноконтрастные полосы, маркировку длины, гибкий конец, не повреждающий стенки вены). Все закрывающие пробки, адаптеры и удлинители должны быть одноразовыми и меняться не реже одного раза в день и чаще.

Кроме обычных пункционных методов существуют методы имплантации катетеров открытым доступом с введением их и фиксацией в правом предсердии и с подкожным туннелированием (метод Broviac, Hickman, Port-a-port). Для этого используются двух- и трехпросветные силиконированные катетеры с возможной длительностью стояния 2 года и дольше. Уход за этими катетерами должен быть еще более тщательным, работа с ними предполагает соблюдение полной асептики (стерильные перчатки, одноразовый стерильный материал,

аэрозольные растворы антисептиков). Защита места кожного выхода катетера стерильным материалом, растворами антисептиков. По окончании инфузии в каждый просвет катетера вводится раствор гепарина.

Преимущества данных методик: длительность стояния позволяет проводить полный курс лечения, широкий просвет дает возможность инфузии больших объемов жидкости, возможно проведение одновременных вливаний несовместимых в одном растворе веществ, имплантированные катетеры не требуют специальной фиксации, материалы не раздражают стенки вены, не вызывают тромбозов, возможен полный туалет ребенка (ванна), больной может находиться дома и получать лечение в амбулаторных условиях.

Недостатком является частая контаминация силиконированных силистических поверхностей эпидермальным стафилококком либо другими возбудителями (грибковые инфекции) и опасность развития бактериемии у больных со сниженным иммунитетом. Удаление катетера проводится оперативно при неэффективности консервативных мероприятий в случае тромбоза и сепсиса. Постановка и уход за подобными катетерами должен проводиться специально обученным персоналом при полной оснащенности учреждения стерильным одноразовым материалом и растворами антисептиков, активных в отношении грибов, вирусов и всего спектра бактерий.

Уход за периферическими катетерами проводится аналогично уходу за центральными катетерами с обязательным введением гепарина в обычных дозировках 2 раза в сутки.

ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

За последние годы достигнуты значительные успехи в лечении детей различными онкологическими заболеваниями. Однако полученные результаты омрачаются заметным распространением у этой группы пациентов такого грозного «осложнения», как вирусные гепатиты В и С. Рост регистрации вирусных гепатитов В и С связан, с одной стороны — их распространению способствуют многочисленные парентеральные вмешательства и массивные гемотранфузии. Не последнюю роль играет также сама интенсивная полихимиотерапия, которая способствует развитию выраженной иммуносупрессии и токсического поражения печени. Парентеральные гепатиты являются неблагоприятным фактором, так как их возникновение в период проведения специфического противоопухолевого лечения приводит к необходимости прерывания химиотерапии, что снижает эффективность лечения

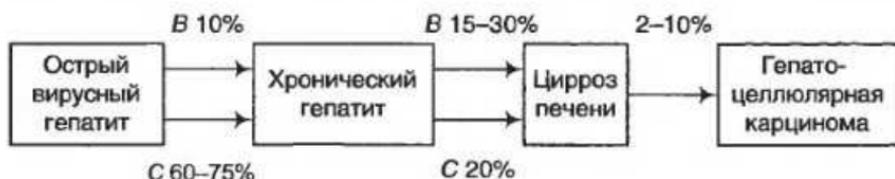


Рис. 4.4. Поражение печени при инфицировании вирусами гепатитов В и С

и увеличивает частоту рецидивов. Кроме того, само течение вирусных гепатитов нередко принимает затяжной и хронический характер, что в дальнейшем может привести к формированию цирроза печени (рис. 4.4).

Основу терапии вирусных гепатитов В и С составляют препараты рекомбинантного интерферона- α (например, Интрон А «Шеринг-Плау/США»). Использование интерферона при лечении затяжного и хронического вирусного гепатита В, а также острого и хронического вирусного гепатита С основано на противовирусном (подавление репликации вируса) и иммуномодулирующем (повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение экспрессии антигенов НLA 1-го класса на гепатоцитах, высвобождение ряда цитокинов) действии. Основным показанием для назначения интерферона при парентеральных гепатитах является репликация вируса (табл. 4.2). Наиболее чувствительный метод, выявляющий репликативную активность вируса, — полимеразная цепная реакция (ПЦР), хотя могут быть использованы и иммунологические методы.

Таблица 4.2

Серологические маркеры вирусов гепатитов В и С

	Маркеры	Фаза репликации
HBV	HBsAg HBsAb HBeAb HBcAb IgG	HBeAg HBcAb IgM HBV DNA
HCV	HCVAb IgG	HCV Ab IgG HCV RNA

Главной целью противовирусной терапии является контроль инфекционности вируса, а также предотвращение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Наиболее часто используемые схемы для лечения больных вирусными гепатитами представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Лечение интерфероном вирусных заболеваний печени

Тип	Дозы	Сроки лечения
Хронический гепатит В	5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю	4–6 мес.
Хронический гепатит С	3 млн МЕ 3 раза в неделю	12–18 мес.
Острый гепатит С	а) 3 млн МЕ 3 раза в неделю б) 10 млн МЕ ежедневно до нормализации АЛТ, далее 3 млн МЕ 3 раза в неделю	3 мес. 6 мес.

При проведении противовирусной терапии интерфероном- α , чаще на 2–3-м месяце лечения, может отмечаться 10–20-кратное повышение трансаминаз, что является отражением лизиса инфицированных гепатоцитов и является признаком благоприятного ответа на лечение. Критериями эффективности лечения интерфероном являются исчезновение маркеров репликации, нормализация трансаминаз, улучшение гистологической картины печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Винницкий Л. И., Витвицкая И. М., Попов О. Ю. Иммунная терапия сепсиса — миф или реальность // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 3. — С. 89–95.
- Awada A., Van der Auwera P., Meunier F. Streptococcal bacteraemia in cancer patients // Clin. Infect. Dis. (in press).
- Bramswig J. H., Korithenberg R., Gutjahr P. Late effects of atineoplastic chemo- and radiotherapy on the gonad's, the nervous system and the occurrence of second malignancies. Monograph // Pediat. — 1986. — Vol. 18. — P. 84–97.
- Bramswig J. H., Wegele M., Von Lengerke H. J. et al. The effect of the number of fractions of cranial irradiation on growth in children with acute lymphoblastic leukaemia // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — Vol. 78. — P. 296–302.
- Claus Simon, Stille W. Antibiotica Therapie in Klinik und Praxis. — Schattauer, 1989. — S. 19–340, 377–426, 472–533, 668–684.
- Crois N., Mostbeck G., Sherrer R. Hepatic and splenic abscesses — a common complication of intensive chemotherapy of AML // Annals of Hematology. — 1991. — Vol. 63. — P. 33–38.
- Deray Gilbert, Martine Franck et al. Fosfarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention // Ann. J. Nephrol. — 1989. — Vol. 9. — P. 316–321.
- Fleischhack G., Soumosi L., Reiter A. et al. Bildgebende Verfahren in Diagnostik zerebrovaskularer Komplikationen unter L-Asparaginase-Therapie // Klin. Padiatr. — 1994. — № 206. — P. 334–341.
- Francis Peter, Walsh Thomas J. Current approaches to the management of fungal infections in cancer patients // Oncology. — April 1992. — Vol. 6, № 4. — P. 81–89.

- Goldiner P. L., Schweizer O.* The hazards of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients// Seminar in Oncology.— 1976.— Vol. 6, № 1.
- Green D. M.* Effects of treatment for childhood cancer on vital organ systems// Cancer (Suppl.).— Vol. 71, № 10.— P. 3299—3305.
- Groll A., Nowak-Göttl U., Wildfeuer A.* Fluconazol in der Behandlung der oropharyngealen Candidose bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Mucositis nach antineoplastischer Chemotherapie// Mycoses.— 1992.— № 35 (Suppl.).— P. 35—40.
- Guiot H. F. L., Helmig-Schurter A. V.* The relevance of cultures of catheter-drawn blood and heparin-lock fluid to diagnose infection in hematologic patients// Ann. Hematol.— 1992.— Vol. 64.— P. 28—34.
- Hatborn James W., Pizzo P. A.* Infectious complications in the pediatric cancer patient// Vincent De Vita. Cancer. Principles and Practice in Pediatric Oncology.— P. 837—869.
- Hertsberg H., Huk W. G., Ueberall M. A. et al.* Late effects after HALL therapy in childhood// MPO.— 1997.— Vol. 28.— P. 387—400.
- Hertsberg H., Huk W. G., Ueberall M. A.* CNS effects after HALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL—An evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological peromans// Medical and Pediatric Oncology.— 1997.— Vol. 28.— P. 387—400.
- Hicpac* recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance// Infect. Control Hosp. Epidemiol.— 1995.— Vol. 16.— P. 105—113.
- Hiddemann W., Essink M. E.* Antifungal treatment by amphotericin B and 5-fluorocytosine delays the recovery of normal hematopoietic cells after intensive cytostatic therapy for AML// Cancer.— 1991.— Vol. 68.— P. 9—14.
- Hudson M. M., Jones D., Broyett J. et al.* Late mortality of long-term survivors of childhood cancer// JCO.— 1997.— Vol. 15, № 6.— P. 2205—2213.
- Hughes Walter T., Bodey Gerald P.* Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic patients with unexplained fever// Clinical Infect. Dis.— 1997.— Vol. 25.— P. 551—573.
- Joseph E., Clark R., Berman C. et al.* Screening childhood cancer survivors for breast cancer// The Oncologist.— 1997.— P. 228—234.
- Kaatsch P., Michaelis J.* Zweitmalignome nach malignen Erkrankungen im Kindesalter// Klin. Paediatr.— 1995.— № 207.— P. 158—163.
- Katz Julie A., Bash Robert, Rollins Nancy.* The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalised for fever and neutropenia// Cancer.— 1991.— Vol. 68.— P. 940—943.
- Klastersky J.* Febrile neutropenia// Consultant Series, 1992.— Gardiner—Caldwell Communications Ltd.— P. 5—30.
- Lipp Hans Peter, Shuler Ulrich.* Amphotericine B in Fettemulsionen// Arzneimitteltherapie, 11.— 1993.— Jahrgang, heft 10.— P. 319—326.
- Marina Neyssa M., Flynn Patricia M., Rivera Gaston K.* Candida tropicalis and candida albicans fungemia in children with leukemia// Cancer.— 1991.— Vol. 68.— P. 594—599.
- Meadows A. T.* Clinical cancer in children, minimizing price, maximizing value// Journal of Clinical Oncology.— 1995.— Vol. 13, № 8.— P. 1837—1839.
- Meadows A. T., Hobbie W. L.* The medical consequence of cure// Cancer.— 1986.— Vol. 58.— P. 524—528.

- Muis Niesje, Kamps Willem A.* Prevention of infection in children with acute leukaemia// Support Care Cancer.— 1996.— Vol. 4.— P. 200–206.
- Multizentrische Therapiestudie (GPOH) Studienleitung A.— Reiter NHL-95 Therapieprotokoll.— Supportivtherapie.— P. 168–173.
- Pizzo P. A.* Granulocytopenia and cancer therapy. Past problems, current solutions and future challenges// Cancer.— 1990.— Vol. 65, № 10.— P. 2185–2195.
- Pizzo P. A., Joel Myers.* Infection in cancer patient// Vincent De Vita. Cancer. Principles and Practice.— 3rd ed.— P. 2088–2124.
- Probert J. C., Parker B. R.* The effects of radiation therapy on bone growth// Radiology.— 1975.— Vol. 114.— P. 155–162.
- Scheven M., Jünemann K., Schramm H.* Erfolgreiche Behandlung einer Candida-albicans-Sepsis mit der Kombination Fluconazol + Flucytosin// Mycoses.— 1992.— № 35 (Suppl.).— P. 41–44.
- Schmidt G. M., Horac D. A., Niland J. C.* et al. and the City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. A randomised controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus infection in recipients of allogenic bone marrow transplants// New England Journal of Medicine.— 1991.— Vol. 324.— P. 1005–1011.
- Smith M. A., Ungerleider R. S.* Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks// Medical and Pediatric Oncology.— 1994.— Vol. 23.— P. 86–98.
- Sonis Stephen T.* Oral complications of cancer therapy// Vincent De Vita. Cancer. Principles and Practice.— 3rd ed.— P. 2144–2146.
- Thorton M. J., Sullivan G. O., Williams M. P.* et al. Avascular necrosis of bone following an intensified chemotherapy regimen including high dose steroids// Clinical Radiology.— 1997.— Vol. 52.— P. 607–612.
- Tsai-Tang Ian, Shepp David Hall.* Herpes simplex virus infection in cancer patients: prevention and treatment// Oncology.— July 1992.— Vol. 6, № 7.— P. 101–106.
- Vinckier F., Boogaerts M., Clerck D. E.* Chronic herpetic infection in an immunocompromised patient// J. Oral Surgery.— 1987.— Vol. 45.— P. 723–728.
- Wade Games C.* Management of infection in patients with acute leukemia// Hematology/oncology clinics of North America.— Feb. 1993.— Vol. 7, № 1.— P. 293–312.
- Walter A. W., Hancock M. L., Ching-Hon Pui* et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital// J. of Clinical Oncology.— 1998.— Vol. 16, № 12 (December).— P. 3761–3767.
- Yahalm J., Petrec J. A., Biddiger P. W., Kessler S.* et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of events in 37 patients// Lco.— 1992.— Vol. 10.— P. 1674–1681.

Глава 5 || ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

В последние годы значительно улучшилось лечение, а следовательно, и прогноз у детей с различными онкологическими заболеваниями. Успехи в лечении позволили увеличить продолжительность жизни больных, а часто добиться и полного выздоровления. Однако угрожающие жизни заболевания, интенсивное лечение, стрессовая ситуация, в которую вовлекается как больной, так и вся его семья, вызывают множество психологических проблем и порой формируют психические расстройства у больных детей. Совершенно очевидно, что к работе с детьми, страдающими онкологическими заболеваниями, необходимо привлекать психологов и психиатров (психотерапевтов). И хотя на эту тему проводились исследования почти 20 лет назад [Дурнов Л. А., Рожнов В. Е., Соленов В. Н., 1979; Kirkpatrick K. et al., 1974], до сих пор в стране не создана специализированная психолого-психиатрическая служба, обслуживающая данный контингент больных. За рубежом работ, посвященных данной проблеме, неизмеримо больше, но они имеют узконаправленный психологический характер, чаще с психоаналитической ориентацией. Практически отсутствуют исследования, посвященные психофармакологической терапии, у данного контингента больных. Мы попытаемся остановиться на наиболее важных психологических и психиатрических вопросах, возникающих в процессе помощи детям, страдающим онкологическими заболеваниями.

РЕБЕНОК И БОЛЕЗНЬ

Знание психологии больного, его личностных особенностей и возможностей, безусловно, может и должно повысить эффективность медицинской помощи. Успехи в лечении опухолей у детей несколько изменили задачи психологов, педагогов, социальных работников и ранее привлекавшихся к работе с этими больными, а также курирование этих больных детскими психиатрами.

Это связано с тем, что раньше все эти специалисты чаще сопровождали детей в течение их изнурительной болезни или подключались периодически в терминальный период болезни. В современных условиях главной задачей всех, кто участвует в обслуживании этих боль-

ных, является поддержание максимально качественного уровня жизни в условиях болезни с относительно неблагоприятным прогнозом [Герасименко В. Н., Пайкин М. Д., 1988; Mazzin M. J., Holland J. C., 1984]. В связи с этим все настойчивее выдвигаются требования повышения роли психической адаптации, реадаптации и реабилитации в комплексном лечении опухолей у детей.

Для решения этих задач, на наш взгляд, необходимо постоянное наблюдение этих детей квалифицированными специалистами, специально подготовленными психологами и часто детскими психиатрами. Такое наблюдение дает очень ценную информацию о психологических особенностях больных и членов их семей, без которой невозможна терапевтическая работа и реабилитация семей, имеющих больного ребенка.

Известно, что реакция на госпитализацию зависит от многих факторов, основными из которых являются: возраст ребенка, личные особенности, уровень интеллектуального функционирования, поведение родителей, резкое изменение жизненного стереотипа. Больные сообщают, что при поступлении в больницу «было страшно», «грустно», «хотелось плакать». Дети младше 10 лет не дифференцируют свое отношение к госпитализации, просто говорят, что «очень-очень хочется домой». Следует отметить, что отрицательные эмоции у больных с каждой последующей госпитализацией усиливаются, травматизация, связанная с повторными поступлениями в больницу, бывает более глубокой и длительной. Большинство детей понимают, что целью стационарирования является лечение, но при неплохом самочувствии дети старшего возраста считают, что можно лечиться дома. Таким образом, на первых этапах болезни госпитализация в подавляющем большинстве случаев является серьезной психической травмой для детей.

С нарастанием стажа болезни все дети считают себя больными, и это также является психотравмирующей ситуацией. Оценка болезни детьми бывает резко отрицательной. С увеличением длительности заболевания дети привыкают к статусу больных, но в обыденной жизни все большую роль в механизмах психологической защиты играет вытеснение из сознания факта болезни, хотя они никогда не ощущают себя выздоравливающими.

Несмотря на это, все больные, имеющие выраженные проявления болезни, отмечают серьезность, опасность заболевания («с ней шутки плохи», «долго надо лечиться» и т. п.). В более благоприятные периоды болезни дети, не отрицая серьезности своего состояния, делают акцент на невозможность продолжения полноценной жизни («нельзя заниматься спортом», «ходить в школу», «посещать бассейн»). Определяя место своего заболевания среди других, больные отмечают его особенность. При этом дети с небольшим стажем болезни (до года) определяют болезнь как «редкую, нехорошую и трудную среди других». Дети с большей продолжительностью заболевания характеризу-

ют ее как «самую главную», «самую отрицательную среди всех болезней». Рано или поздно они поднимают вопрос жизни и смерти. И чем старше ребенок, тем реальнее переживается серьезность заболевания, возможность смерти и выражается страх по этому поводу. Это связано с многочисленными визитами в больницу, болезненными процедурами, подавленностью родителей, а также разъяснениями какими-то товарищами или даже «неумными» взрослыми. Многие исследования показывают, что, несмотря на попытки защитить детей, больных онкологическими заболеваниями, от знаний о возможном неблагоприятном прогнозе своего заболевания, тревога хорошо осведомленных взрослых передается детям в результате изменяющегося эмоционального климата вокруг них. Часто дети интересуются чисто физиологическими вопросами смерти: проявляют интерес к трупам, похоронам, кладбищам и т. п. Говорить на эти темы с детьми надо так, чтобы они находили в этих словах поддержку. Ни в коем случае нельзя избегать беседы на эту тему, если она инициирована самим ребенком. Такая беседа должна проводиться хорошо подготовленным специалистом (психолог, онколог, педагог) или проинструктированным по данной проблеме родителем. Но чаще страх смерти выявляется не в обычной беседе, он обнаруживает себя в играх, рисунках; в основе своей — это страх изоляции. Кроме того, интенсивное и длительное лечение, необходимое при онкологических заболеваниях, также является для детей серьезным психотравмирующим фактором. Страдая от многообразных по форме и тяжести проявлений своего заболевания, дети придают большее, а часто основное, значение неприятным ощущениям и болям, возникающим от применения различных диагностических и лечебных процедур (стернальные и люмбальные пункции, инъекции), а также изменению внешнего вида в результате лечения. Более старшие дети, 13–17 лет, к наихудшему в своем заболевании относят возникновение препятствий для удовлетворения их познавательных потребностей, отрыв от сверстников (невозможность посещать дискотеки, «тусовки»), другие ограничения.

Одним из важных факторов социализации ребенка является школа. У больных с онкологическими заболеваниями в связи с частыми госпитализациями, длительными курсами терапии, астенизацией, различного рода ограничениями очень часто возникают школьные проблемы. Самыми важными являются:

1. Невозможность посещения школы или частые пропуски.
2. Снижение успеваемости, трудности в освоении материала.
3. Непонимание со стороны одноклассников.

В связи с этим школа для больных является очень важным символом здоровья и полноценной жизни. Сравнивая больных и здоровых школьников, выявлено, что больные оценивают школу более положительно, чем здоровые, и школа занимает существенное место в представлении о будущем у больных, чего нельзя сказать о здоровых детях.

Представление о будущем у больных детей связано с прогнозом болезни, и не случайно поэтому они оценивают будущее хуже, чем здоровые. Старшим детям будущее представляется более плохим и неопределенным. Это особенно заметно при анализе результатов исследований больных с разным стажем болезни: с одной стороны, больные предполагают, что «в будущем болезнь уйдет», а с другой стороны, больные не уверены, что «в будущем будут здоровы». Обе тенденции усиливаются с увеличением длительности болезни. Большинство детей верят, что «в будущем наступит выздоровление», представляя себе будущее «хорошим, здоровым», в то время как в их ответах можно проследить и опасения за исход болезни. Дети 7–12 лет думают, что выздоровление нужно для того, чтобы в будущем «отдохнуть, расти, ходить в школу». Дети старше 12 лет представляют, что выздоровление обеспечит возможность стать сильным, работать, быть нужным, хорошо жить. Часть детей не оценивает болезнь как угрозу своей жизни, но считают, что она испортит их будущее и у них нет перспектив для полноценной жизни. Представления детей о переживаниях родителей по поводу их болезни достаточно разнообразны: от «мои родители волнуются» до «в моей семье горе». Длительное наблюдение за детьми показывает возникновение достаточно сложных отношений во время болезни между ребенком и его семьей. Несмотря на то что дети считают, что родители, вся семья относятся с состраданием к их положению, очевидно, что больные во многом противопоставляют себя и семью, считают себя покинутыми. Это проявляется в достаточно полярном поведении детей. Там, где болезнь воспринимается детьми как наказание или кара за предыдущие грехи и непослушание, больные боятся быть «плохими» детьми. Поэтому с началом заболевания поведение таких детей улучшается — они становятся послушными, выдержанными, скрупулезно выполняют все просьбы и распоряжения. Это отмечается как во время госпитализации, так и дома. Другие дети с началом заболевания становятся агрессивными, раздражительными, демонстративно отказываются подчиняться взрослым. Иногда рисунок их поведения становится регрессивным (ведут себя как маленькие дети). У старших детей и подростков 13–17 лет рано проявляются реакции эмансипации: они допоздна гуляют, начинают курить, употреблять алкоголь, вступают в ранние половые связи. Постоянно в присутствии окружающих грубят близким, вплоть до цензурных слов. По нашим наблюдениям у онкологических больных детей устанавливаются следующие отношения с родителями:

1. Деспотичное поведение, полное игнорирование интересов семьи, подчинение всех членов семьи обслуживанию «себя и болезни».
2. Безразличное отношение к семье, уход в свои проблемы, связанные с болезнью.
3. Полная зависимость от семьи, полное послушание, чувство вины перед родителями.

4. Отношения в семье не изменяются или изменяются адекватно ситуации.

Эти типы отношений не бывают застывшими и с течением заболевания видоизменяются, могут носить смешанный характер на каком-то этапе, но, как правило, развитие этих отношений имеет отрицательную динамику.

СЕМЬЯ И БОЛЬНОЙ РЕБЕНОК

Онкологическое заболевание у ребенка — всегда драма для всей семьи. Первые и последующие реакции на болезнь ребенка во многом зависят от личностных особенностей родителей, их эмоционального состояния, уровня интеллектуального развития, уровня культуры и образования, а также от ситуации, в которой родители узнают о диагнозе. Очень большое значение при этом имеет опыт и искусство врача сообщить диагноз и объяснить сущность заболевания, методы лечения и прогноз. В понятие опыта и искусства врача в данной ситуации входят прежде всего его человеческие качества и психотерапевтические навыки.

Первая реакция на диагноз носит у родителей характер шока или неверия в случившееся. Как следствие этого, родители ощущают необходимость решительных действий и начинают метаться от врача к врачу, от профессора к профессору, обращаются за помощью к колдунам, магам, экстрасенсам и т. п., при этом теряя драгоценное время.

Одной из постоянных реакций родителей является страх перед плохим исходом болезни, потеря мужества, чувство беспомощности и, как следствие, развитие депрессивных состояний. Нередко в определенный период болезни у родителей возникает реакция агрессии, распространяющаяся на окружающих. Лечащий врач и персонал онкологической клиники должен быть готов к такому виду реакций у некоторых родителей. Ситуация осложняется еще и тем, что у родителей могут быть различные точки зрения на вопросы о выборе методов лечения ребенка, на оценку его состояния. В отношениях между врачом и родителями ребенка, больного онкологическим заболеванием, постоянно таится потенциальная возможность конфликтных ситуаций. Горечь, боль, страх за ребенка, неосознанная обида на судьбу, терзая родительские сердца, требует «выхода». И эта неприязнь, недовольство, озлобление начинают подсознательно проецироваться на «белые халаты», стоящие у постели их больного ребенка, на медицину в целом. Для родителей тяжелобольного ребенка врач становится спутником их несчастья [Кошель И. В., 1977]. Е. Pichler и соавт. (1982) также подчеркивают, что иногда агрессивное отношение к врачу, объявившему диагноз, бывает очень враждебным.

В то же время мы часто наблюдаем установление доброжелательных, доверительных отношений между родителями и лечащими врачами их детей. Как проявление психологической защиты, привязанность к врачу у родителей остается даже после смерти ребенка. Реже отмечаются противоположные реакции родителей в виде уплощения аффекта вплоть до апатии или комплекса «оживления» с бодростью и веселостью. Нами это расценивается как проявление психической и психологической защиты. В период благополучия, длительной ремиссии родители пребывают в состоянии некоторой эйфории, страхи кажутся им преувеличенными, поэтому часть родителей в этот период избегают бесед с врачом, подавляют в себе интерес к болезни и стараются минимально контактировать с медицинскими работниками.

Одной из компенсаторных реакций родителей является ярко выраженное стремление обеспечить ребенка чрезмерным количеством новых игрушек, бытовой техники, модной одежды и т. п. Порой создается впечатление, что это является попыткой уйти от эмоциональных проблем и прежде всего от обсуждения с ребенком проблем, возникающих в процессе обследования и лечения, а также его будущего. Но напряженное умолчание не только не разрешает трудности, но создает психотравмирующую для обеих сторон ситуацию. По нашему глубокому убеждению, понимание родителями необходимости обсуждения с ребенком его проблем, связанных с болезнью, дает возможность преодолеть эмоциональные барьеры и часто становится решающим условием эмоционального облегчения для всех.

На наш взгляд, в основе всех реакций родителей на болезнь лежит глубокое чувство вины, которое возникает сразу после заболевания ребенка и сознательно или подсознательно сопровождает родителей весь период болезни.

Фиксация на болезни ребенка приводит к тому, что родители часто переходят к необычной для них прежде манере воспитания и поведения с ребенком. Многие родители считают себя не в праве наказывать или ругать ребенка, пытаясь всегда выполнить его требования и желания. Отсутствие коррекции поведения ребенка через некоторое время приводит к ситуациям, которые почти не контролируются, а это вызывает новые затруднения в воспитании. Во время болезни целесообразен подход, включающий разумное поведение родителей и сохранение воспитательных воздействий с учетом ситуации. Установлено, что тяжелое заболевание ребенка наносит удар по супружеским отношениям, хотя, как правило, число разводов не увеличивается. Здесь прослеживаются различные варианты отношений между супругами. Многие родители, боясь взаимных упреков в начале болезни или в критические периоды болезни, начинают избегать друг друга. Чаще всего это боязнь выяснений вопроса, кто больше виноват в заболевании ребенка, кто «не досмотрел», у кого хуже наследственность. Для многих супругов период эмоционального «оцепенения» и отсутствия воспри-

ятия другого супруга может продолжаться многие месяцы, а иногда и годы. После установления онкологического диагноза ребенку у супругов на протяжении первых месяцев ухудшаются сексуальные отношения, вплоть до полного их прекращения, а в некоторых случаях период восстановления этих отношений бывает очень длительным. Но в большинстве семей, в которых до болезни ребенка супруги не испытывали трудностей в отношениях, или эти трудности возникали на фоне любви и взаимопонимания, происходит консолидация семьи, и единственной заботой родителей является благополучие ребенка.

Родители как бы делят свою жизнь на «здоровую» и «больную». Они перестраивают ее так, чтобы как можно больше быть в клинике возле больного ребенка, оставляя других детей, супруга(у) и активную профессиональную деятельность. Как правило, роли родителей четко разделяются: матери больше общаются с ребенком, а отцы вынуждены «все время работать» (хотя почти все жены хотят, чтобы мужа больше участвовали в эмоциональной поддержке ребенка). В связи с тем, что мать держится ближе к ребенку, поддерживая симбиотические отношения, отец первым может давать невротический срыв или депрессивное состояние, так как чувствует себя неспособным или не находящим времени, чтобы заняться больным ребенком. В то же время в различные периоды болезни оба родителя вместе или попеременно впадают в ситуацию выраженного дистресса, приводящего к невротическим реакциям в виде тревоги, страха, бессонницы, вегетативных расстройств, а также к различным видам депрессивных состояний. Как правило, в такой ситуации они не обращаются к врачу, пытаясь найти выход различными способами: такими, как алкоголизация, вплоть до формирования четкой алкогольной зависимости, злоупотребление психотропными препаратами, «увлечениями на стороне», отказом от привычных социальных связей. Все это в конечном итоге усугубляет семейную ситуацию и отрицательно влияет как на взаимоотношения родителей, так и на эмоциональное состояние больного ребенка.

Дети, чьи семьи ведут обычную жизнь, поддерживают привычные социальные связи, чувствуют себя лучше, увереннее, сохраняют нормальные отношения со всеми членами семьи. Часто для многих друзей участие в трудностях семьи больного ребенка становится непосильной задачей: они либо избегают встреч, либо мечутся между крайностями «утешающего» оптимизма или «сочувствующего» пессимизма, невольно травмируя этим семью. В семьях больных это вызывает раздражение и даже агрессию, и они порой рвут привычные связи с друзьями, родственниками, знакомыми, что в конечном итоге приводит семью к социальной изоляции. Данная ситуация еще больше усугубляет психологическое и психическое состояние всех членов семьи.

Литературные данные [Heffroy W. A. et al., 1973] и наши наблюдения позволяют сделать вывод, что наибольшее облегчение приносит

общение родителей между собой на том уровне, который невозможен для профессионалов и других окружающих, не имеющих больного ребенка. Родители делятся опытом, как справиться с болью, страхом, облысением и т. п., оказывают друг другу большую помощь. Спонтанные группирования родителей для взаимной поддержки выливаются в образование общественных организаций. В настоящее время существует несколько таких организаций, в работе которых принимают участие не только родители и другие члены семьи, но также и профессионалы: онкологи, психологи, психиатры.

Ситуация усложняется, если в семье помимо больного есть еще и здоровые дети. В связи с этим рисунок поведения родителей имеет несколько вариантов:

1. Один из родителей (чаще мать) фиксирует все свое внимание на больном ребенке, а второй родитель (чаще отец или бабушка с дедушкой) занимается здоровым ребенком.
2. Оба родителя «ставят крест» на больном ребенке, формально занимаясь им, а все свои надежды и чаяния вкладывают в здорового ребенка.
3. Оба родителя фиксируют внимание на больном ребенке, а здоровый остается без эмоционального тепла, поддержки и контроля.

В такой ситуации здоровые дети меняют свое поведение, становятся агрессивными, раздражительными, выходят из-под контроля, вплоть до асоциального поведения (алкоголизация, наркотизация, уход из дома, ранние половые связи). У части детей, как правило, более младшего возраста возникают следующие симптомы: резкое снижение успеваемости в школе, страх школы, другие невротические страхи, энурез, депрессии, соматоформные расстройства (головные боли, боли в животе, нарушение пищевого поведения, рвота и т. д.).

Суммируя вышесказанное, можно выделить три основные типичные семейные ситуации, возникающие в связи с онкологическим заболеванием у ребенка.

Реалистический подход. В сложившейся ситуации актуальное, полное, ответственное отношение к ребенку вне зависимости от тяжести состояния и прогноза. Адекватные отношения между другими членами семьи, включая сиблингов. Беспокойство, тревога родителей, их взаимоотношения не являются патологическими.

Пессимистический подход. Родные практически отвергают больного ребенка. Оставляют его надолго в клинике, редко навещают. Утрата жизненных интересов родителей или чрезмерная фиксация на здоровом ребенке. Все члены семьи находятся в состоянии хронической эмоциональной усталости и напряжения. Такое поведение может быть выражением как маскированной депрессии, так и стремлением избежать ответственности.

Оптимистический подход. Игнорирование серьезности заболевания. При последующем ухудшении состояния ребенка семья может

стремиться сменить лечащего врача или клинику. Столкнувшись с тяжелым состоянием в терминальной стадии заболевания, родители впадают в тяжелую психологическую декомпенсацию (суицидные попытки, затяжные депрессии). Их поведение не помогает, а усугубляет состояние больного ребенка и других членов семьи.

Описанные типы ситуаций не являются постоянными и на разных этапах болезни могут сменять друг друга или проявляться в различных комбинациях. Таким образом, не только больной ребенок, но и все члены его семьи требуют психологической поддержки и психотерапевтической помощи на всем протяжении его болезни.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Для возникновения психической болезни решающее значение имеют те внешние и внутренние условия, в которых действует причина. Причины вызывают болезнь не всегда, не фатально, а лишь при стечении ряда обстоятельств, причем для разных причин значение условий, определяющих их действие, различно [Снежневский А. В., 1983]. Чтобы правильно оценить почву, на которую действует патогенный фактор, нельзя ограничиться изучением фундаментального состояния организма только в данный момент. Необходимо учесть анамнез, данные о семье, наследственности, перенесенных заболеваниях, условиях социальной среды [Сухарева Г. Е., 1955].

При онкологических заболеваниях у детей определенную роль в возникновении психологических расстройств имеет генетическая предрасположенность. Она встречается примерно у 10% больных. Существенное этиологическое значение имеют вредности жизни, предшествующие болезни, такие как: токсикоз беременности у матери, асфиксия в родах, недоношенность, травма головы, тяжелые инфекции на первом году жизни и т. д. Выявляется достоверная связь между преморбидными особенностями характера, взаимоотношениями в семье, типом воспитания и формами психических нарушений. Патогенное влияние основного заболевания на психику больных приводит к нарушению коммуникативной функции, изменению игровой деятельности, выраженной астенизации. Патогенное влияние на мозг складывается из последствий поражения внутренних органов, метастазирования, кровотечений, интоксикации, гипоксии, нарушений гомеостаза в целом. Значительными этиопатогенетическими факторами являются сопутствующие болезни, психотравмирующие обстоя-

тельства, такие как (по степени значимости): осознание и переживание болезни, госпитализация, отрыв от семьи, лечение, представления о будущем и прогнозе болезни.

Длительность болезни является как соматогенным (истощение компенсаторных возможностей организма, снижение иммунитета, распространения поражения внутренних органов), так и психогенным (повторные госпитализации, интенсивное лечение, накопление отрицательного опыта болезни и др.) этиопатогенетическим фактором, играющим существенную роль в возникновении психических расстройств, особенно эмоциональных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина психических расстройств не зависит от нозологической формы онкологического заболевания, а связана с целым комплексом эндогенных, психогенных и соматогенных факторов, удельный вес которых при этих процессах различен.

Клиническая картина психических нарушений у детей, страдающих онкологическими заболеваниями, достаточно разнообразна как по проявлению ведущего синдрома, так и по степени тяжести. Под степенью тяжести в психиатрии прежде всего понимается уровень нарушений непсихотических и психотических*.

К *непсихотическим синдромам* относится встречающийся наиболее часто *астенический синдром*. Этот синдром относится к одной из наименее специфических форм нервно-психического реагирования на самые разнообразные, в том числе соматогенные, вредности. Почти каждое соматическое заболевание сопровождается, дебютирует или заканчивается симптомокомплексом раздражительной слабости, расстройством сна и вегетативных нарушений [Бамдас Б. С., 1967]. У детей, страдающих онкологическими заболеваниями, как правило, в период манифестации болезни резко выражены проявления физической астении: даже после незначительных нагрузок они чувствуют выраженную усталость, которая сохраняется длительное время. В более благоприятные периоды болезни на первый план выступают проявления психической астении: быстрое утомление возникает после непродолжительного чтения, игр, общения с окружающими. На фоне психической и физической астении отмечаются выраженные нарушения концентрации внимания, запоминания, плаксивость и раздражительная слабость. Нарушения сна в структуре синдрома выражаются в виде

* Психоз — выраженная форма психических расстройств, при которых психическая деятельность больного отличается резким несоответствием окружающей действительности, отражение реального мира грубо искажено.

трудного засыпания вечером. Вегетативные нарушения чаще проявляются в стойком общем или дистальном гипергидрозе. Жалобы на головные боли встречаются реже. Из особенностей поведения больных с астеническим синдромом обращает на себя внимание медлительность. Большинство детей активно участвуют в лечении, стойко переносят все процедуры.

Под *дистимическим синдромом* понимается не имеющее явных причин угнетенное настроение с преобладанием отрицательных эмоций и снижением влечений [Москаленко В. Д., 1985]. У детей с дистимией отмечается неглубокое снижение настроения, сочетающееся с раздражительностью, сварливостью и оттенком недовольства окружающими. Некоторые дети сопротивляются осмотрам и медицинским процедурам, в то же время интересуясь ходом лечения, иногда высказывая опасения за свое здоровье. У больных складываются сложные отношения с родителями. В клинике они с нетерпением ждут прихода родителей, но постоянно высказывают им свое недовольство за опоздания или невыполнение мелких просьб. Без всяких объяснений, в ультимативной форме требуют от родителей выполнения всех их желаний или просто бранят их.

Синдром тревоги. Тревога определяется как отрицательная эмоция, направленная в будущее и вызывающая ощущение неопределенной угрозы [Нуллер Ю. Л., Михаленко Н. Н., 1988]. Тревога у больных проявляется внутренним напряжением и настороженностью, направленной вовне. Следует заметить, что при воздействии отрицательных или положительных внешних факторов тревога соответственно усиливается или уменьшается, но никогда не исчезает совсем. Синдром тревоги может проявляться в двух вариантах:

1. Тревога сочетается с медлительностью (заторможенностью). Мимика больных живая, но всегда носит оттенок настороженности. Они с опаской встречают незнакомых, особенно взрослых людей, осторожно вступают в контакт. Игровая деятельность соответствует возрасту, но играют они часто механически, не увлекаясь.
2. Тревога сочетается с беспокойством (ажитацией). Эти дети отличаются живой богатой мимикой, они охотно вступают в контакт, в их речи часто звучат заискивающие интонации. Больные прислушиваются к разговорам взрослых, беспокоятся при любом изменении обстановки. Они не могут долго оставаться на одном месте, заниматься одним и тем же делом. Больные с трудом засыпают, сон их поверхностный в первой половине ночи, часто пробуждаются от кошмарных сновидений.

Депрессивный синдром характеризуется пониженным настроением, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением витальных побуждений, пессимистическими оценками себя и своего положения окружающей действительности, соматоневрологическими

расстройствами [Блейхер В. М., Крук И. В., 1996]. Учитывая клиническую картину и степень тяжести, выделяют непсихотическую, в том числе невротическую, и психотическую депрессии. Это разделение носит порой условный характер, особенно в детском возрасте. У детей с онкологическими заболеваниями чаще всего можно выделить два варианта непсихотической депрессии: депрессивно-дистимический и тревожно-депрессивный.

Депрессивно-дистимический синдром характеризуется прежде всего наличием сниженного настроения, сочетающегося с раздражительностью, а порой и злобностью. Грустное выражение лица у больных периодически сменяется недовольством и подозрительностью. В контакт больные вступают избирательно. Интересы чаще ограничены болезнью, вытесняя привычную игровую деятельность. Выраженной двигательной и психической заторможенности не отмечается. Будущее представляется неопределенным и безрадостным, отмечается отсутствие стремления общения со сверстниками. С близкими эти дети ведут себя деспотично, требуют от них повышенного внимания.

При *тревожно-депрессивном синдроме* сниженное настроение сочетается с тревожной боязливостью, настороженным ожиданием. Грустное выражение лица оживляется при воздействии приятных событий. Коммуникативная функция серьезно не нарушена. Дети играют и занимаются обычными делами без особого интереса. Наряду с тревогой и депрессией у этих больных отмечаются страхи за свое здоровье, родителей, школьную успеваемость. В возникновении болезни они часто винят себя, будучи уверенными, что заболели от «длительных прогулок», «пренебрежения физкультурой и спортом» и т. п. В ситуациях, связанных с болезнью и лечением, усиливается тревога и беспокойство, углубляется депрессивный аффект. У большинства отмечается нарушение сна в виде раннего пробуждения и неприятных сновидений.

Патохарактерологическим формированием личности называется психогенное патологическое формирование, связанное с хронической психотравмирующей ситуацией в микросреде, неправильным воспитанием. При онкологических заболеваниях чаще всего встречается патологическое формирование дефицитарного типа [Ковалев В. В., 1995]. В числе общих клинических особенностей детей с дефицитарным типом патологического формирования личности следует назвать ту или иную степень сознания своей неполноценности, которая становится отчетливой с 10–11 лет, преобладание пониженного настроения, наблюдается тенденция к самоограничению социальных контактов с уходом в мир внутренних переживаний. Наиболее частым является тормозимый вариант. Для него характерна отгороженность от сверстников, выраженное стремление к ограничению контактов с ними в связи с боязнью привлечения внимания к своей болезни, повышенная ранимость, обидчивость, склонность к фантазированию. В фантазиях

дети представляют себя сильными, здоровыми, видят себя в роли воинов, космонавтов и т. п. В некоторых случаях встречается диспропорциональный вариант, который отличается своеобразным сочетанием высокого интеллектуального развития и личностной незрелости. Основная роль в происхождении этого варианта принадлежит неправильному воспитанию больного ребенка с преждевременным поощрением интеллектуальных интересов и занятий, но с ограничением двигательной активности и изоляцией от сверстников. У детей с онкологическими заболеваниями довольно часто встречается истероидный и ипохондрический варианты дефицитарного патологического формирования личности. При истероидном варианте формируются демонстративность, стремление привлечь к себе внимание, эгоистические установки, неумение и нежелание считаться с интересами и нуждами окружающих. Ипохондрический вариант характеризуется фиксацией на своей болезни. Обычные детские интересы вытесняются мыслями и разговорами о своей болезни, опасениями за свое здоровье, стремлением к обследованию и общению с медицинскими работниками, даже в благоприятные периоды болезни или по завершении ее.

Психоорганический синдром. В основе этого синдрома лежат расстройства интеллектуально-мнестической сферы: снижение памяти, нарушение концентрации внимания, затруднение интеллектуальной переработки информации, низкий уровень выполнения заданий, а также эмоциональные нарушения в виде снижения дифференцированности (огрубления) эмоций или их лабильности. У онкологических больных наблюдается апатическая и эйфорическая формы этого синдрома.

При апатической форме отмечаются вялость, безынициативность, монотонность эмоционального фона. Игровая деятельность бедная, невыразительная, носит стереотипный характер. Больные медленно, без интереса выполняют задания, постоянно требуют стимуляции. Дети пассивно подчиняются лечению, в бытовых вопросах демонстрируют полную беспомощность.

У детей с эйфорической формой интеллектуально-мнестические нарушения сочетаются с дурашливостью, эйфорией, которая иногда сменяется раздражительностью и агрессией. В общении отмечается повышенная самооценка и неадекватно оптимистическая оценка ситуации, связанная с болезнью.

Психотические состояния при онкологических заболеваниях у детей следует расценивать как *экзогенные* (симптоматические, экзогенно-органические) психозы. Экзогенные психозы обусловлены воздействием различных вредных факторов, внешних по отношению к головному мозгу или организму в целом. Термин «симптоматические психозы» целесообразно употреблять для обозначения преходящих психотических расстройств, протекающих без отчетливого органического поражения мозга. В случаях же психотических расстройств, возникающих при непосредственном воздействии на мозг (последствия

лучевой и химиотерапии, интоксикации, метастазирования), следует расценивать их как экзогенно-органические психозы. Разделение на симптоматические и экзогенно-органические психозы достаточно условно [Ковалев В. В., 1995].

Синдром психотической тревоги. В основе этого синдрома лежит интенсивная тревога с ожиданием серьезной угрозы, исходящей от окружающих. В результате интенсивной тревоги наблюдается выраженное расстройство концентрации внимания, постоянное чувство растерянности, которое с усилением чувства тревоги переходит в затруднение осмысления происходящего. Контакты у этих детей не стойкие, поверхностные, игровая деятельность не продуктивна.

При тревожно-ажитированном варианте тревога сочетается с выраженным двигательным беспокойством (больные хаотично двигаются, а иногда мечутся в постели или палате), общаются только с матерью, постоянно стремятся к ней на руки, цепляются за нее (как правило, это дети 2–5 лет). На лицах этих больных постоянно отражается страх, а порой и ужас. Общий рисунок поведения носит характер панического.

Тревожно-астенический вариант сочетается с постоянной раздражительностью, плаксивостью, эмоциональной лабильностью. На лицах этих детей отражаются, сменяя друг друга, испуг, настороженность, гримаса плача или недовольства. Они постоянно что-то просят или спрашивают, раздражаясь по незначительному поводу или вовсе без него.

Психотическая депрессия. Этот синдром характеризуется стойким депрессивным настроением, не изменяющимся под воздействием внешних факторов. Данное психотическое состояние нарушает адаптацию, приводит к существенной дезинтеграции всей психической деятельности. У онкологических больных чаще наблюдаются два варианта психотической депрессии: тоскливая депрессия и анергическая депрессия.

Тоскливая депрессия характеризуется выраженным снижением настроения с оттенком тоски. Весь облик больных носит отпечаток угнетенности, на лице страдальческое выражение, речь тихая. Больные в контакт первые не вступают, не смотрят в лицо собеседнику. Отмечается психическая заторможенность, больные ни чем не интересуются, в основном проводят время в постели. Для них характерны чувство вины и пониженная самооценка.

В основе анергической депрессии лежит депрессивное состояние, отличающееся монотонным аффектом. Мимика больных бедна, не выразительна. В контакт вступают формально, говорят тихим голосом. Для таких больных характерна вялость, отсутствие присущей детям живости и любознательности, отсутствие интереса к играм и занятиям. Без явлений астении пациенты часто жалуются на память, невозможность сосредоточиться. Для них характерно пассивное смирение перед сложившейся жизненной ситуацией.

ПСИХОТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С ПОМРАЧЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Эти состояния возникают, как правило, на фоне выраженных проявлений основного заболевания или интоксикации.

Делириозные расстройства у больных обычно кратковременны, не носят развернутого характера. Дети становятся малоконтактными, испытывают страх, возникают обманы восприятия, чаще в виде зрительных иллюзий (у детей младшего возраста). У детей старше 9–10 лет возникают зрительные галлюцинации нередко устрашающего характера. Дети «видят» кладбище, горящие свечи, чудовища и т. п.

Иногда возникают кратковременные слуховые галлюцинации. «Слышат» звон, неясные голоса. Больные порой двигательны беспокойны, стремятся вырваться из постели, палаты. Делириозные эпизоды обычно непродолжительны, от 1 до 4 ч, но могут повторяться несколько раз, возникая, как правило, в вечерние и ночные часы. Нередко, особенно в терминальной стадии болезни, делириозные эпизоды переходят в оглушение.

Онейроидные (сноподобные) состояния сопровождаются яркими зрительными и слуховыми галлюцинаторными переживаниями фантастического характера. Дети «видят» и участвуют в различных сценах и ситуациях, в то же время наблюдая себя в той или иной необычной «роли» как бы со стороны. «Сидя на небе, смотрят на себя в палате и чувствуют себя ангелом», «летают в другие страны» и т. п. При этом больные малоподвижны, находятся в постели с отрешенным выражением лица и неподвижным взглядом. Контакт с ними поверхностный, ответы на вопросы односложные и непоследовательные. Эмоциональное состояние может быть различным: эйфоричным, приподнятым, но чаще дети тревожны, подавлены. Онейроидные состояния также кратковременны и непостоянны, то есть глубина помрачения сознания колеблется. При выходе из онейроида дети плаксивы, истощаемы, у них наблюдаются выраженные проявления астении. При длительном изнуряющем онкологическом заболевании возникают аментивные состояния в виде их легкой формы — астенической спутанности. Для этих состояний характерна выраженная истощаемость, затруднение контакта, непоследовательность мышления, нецеленаправленное двигательное возбуждение, на фоне которых возникают кратковременные бредоподобные и галлюцинаторные переживания. Эти состояния могут длиться от нескольких часов до нескольких недель, что иногда требует перевода в психиатрический стационар. Психотические состояния с помрачением сознания, как правило, возникают у онкологических больных с вторичным поражением головного мозга, что позволяет их относить к экзогенно-органическим психозам.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечение психических расстройств у больных с онкологическими заболеваниями складывается из психотерапевтического воздействия на больного и его окружение, а также при необходимости применения психотропных препаратов или их комбинаций.

Психотерапия детей, страдающих онкологическими заболеваниями, обосновывается возрастными особенностями переживания болезни и выявлением основного патогенетического механизма психологического реагирования на создаваемую болезнью критическую жизненную ситуацию. В качестве такого механизма мы выделяем своеобразную депривацию*, смысл которой заключается в двух моментах: 1) резкое изменение жизненной ситуации, которое приводит к потере привычных социальных связей, 2) окружающая ребенка атмосфера психологического напряжения взрослых увеличивает степень внимания к нему. При этом возникает выраженный дефицит обычного, неискаженного болезнью общения. С увеличением возраста детей и стажа болезни происходит осознание связи своего заболевания с проблемами жизни, смерти, будущего. С осознанием этой связи и с увеличением опыта депривации возрастает вероятность кризисных и психопатологических реакций.

Целью психотерапевтической помощи детям, больным онкологическими заболеваниями, является профилактика и коррекция кризисных и психопатологических реакций. Непосредственная задача психотерапии — преодолеть эффекты депривации, а также психологическая коррекция переживаний, связанных с представлениями о жизни, смерти, будущем у больных детей. Наиболее эффективной, исходя из нашего опыта, является индивидуальная психотерапия, в которой удельный вес личной апелляции к ребенку значительно выше, чем при использовании групповых методов. Психотерапевтическая коррекция начинается с первого момента обследования, которое должно иметь психотерапевтическую направленность и быть дентологически щадящим. В зависимости от психологического состояния, ситуации ведущего психологического синдрома применяются различные методы психотерапии.

Р а ц и о н а л ь н а я, разъяснительная терапия проводится у детей старше 10–11 лет при потере у них веры в выздоровление, опасениях за будущее, переживаниях, связанных с ограничениями, вызванными болезнью. Все убеждения проводятся на конкретных примерах литературы, случаях из практики, а главное, необходимо обращать внимание больного на его собственные успехи в трудных ситуациях.

* Депривация (от англ. *deprivation* — лишение, утрата). В медицине: недостаточность удовлетворения каких-либо потребностей организма.

Внушение наяву проводится у детей в возрасте 5–14 лет при тревоге, страхах, отказе от осмотра, сопротивлении лечебным и диагностическим процедурам. Суть внушения — необходимость проведения медицинских манипуляций, кратковременность болезненных ощущений в данной ситуации. Существенную роль при этом играет апелляция к мужеству и силе духа больного.

Основной целью семейной психотерапии является поддержка семьи в экстремальной ситуации относительно неблагоприятного жизненного прогноза заболевания ребенка и обучение семьи оптимальному общению с ним. В конкретные задачи психотерапии входят: уменьшение эмоционального напряжения, тревоги, растерянности; уменьшение чувства вины; оптимизация установок семьи на будущее; косвенное воздействие на больного ребенка через родителей. В зависимости от стадии болезни, опыта родителей и их состояния в психотерапевтических беседах обсуждаются следующие вопросы: о возможностях современного лечения и его перспективах; о перераспределении ролей и отношений в семье в связи с болезнью ребенка; обсуждения тактики поведения родителей с больным и другими здоровыми детьми в семье; о роли родителей в разъяснении ребенку причин, сущности и прогноза болезни; обсуждение планов семьи на будущее с учетом исхода болезни.

Опыт психотерапевтической работы с детьми, страдающими онкологическими заболеваниями, показывает возможность включения широкого круга психотерапевтических методов, используемых в детской практике, но главное, за ними обязательно должно стоять доверительное, паритетное, «серьезное» общение с ребенком, глубокая уверенность психотерапевта в высочайшей ценности душевного благополучия в каждый момент жизни ребенка, вплоть до последней минуты.

Отсутствие у части больных эффекта от психотерапии, повторные декомпенсации, наличие стойкой и четко очерченной психопатологической симптоматики, включая психотические формы, указывают на необходимость *применения психотропных препаратов*. Кроме того, имеются данные о возможности некоторых психотропных препаратов ослабить побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии, уменьшить иммунодепрессивное влияние цитостатиков, а в некоторых случаях — усилить их лечебное действие [Векслер И. Г., 1983]. Работы на данную тему в детской онкологии немногочисленны и выполнены на небольших группах больных [Pfefferbaum-Levine B. B. et al., 1983; Maisami M., Sohmer B. H., Coyle J. T., 1985]. Для купирования эмоциональных расстройств (кроме депрессии) целесообразно применение бензодиазепиновых транквилизаторов (меzapам, диазепам и их аналоги) как наиболее перспективных, так как препараты данного класса имеют широкий спектр действия, распространяющийся на многочисленные симптомы непсихотических состояний, спо-

способность нормализовать не только психические, но и вегетативные, и соматические нарушения. При депрессивных состояниях, в зависимости от их структуры, хороший эффект оказывает феназепам или азафен. Последний относится к классу антидепрессантов, эффективен при депрессиях различного генеза, его побочные эффекты минимальны. При психоорганическом и выраженном астеническом синдромах хороший терапевтический эффект дает пирацетам (ноотропил), курс лечения продолжительностью 1,5–2 месяца. При психотических состояниях с помрачением сознания самым адекватным, на наш взгляд, является галоперидол, который обладает достаточно выраженным общим и избирательным антипсихотическим эффектом при незначительных и немногочисленных соматических противопоказаниях. Целесообразно назначение галоперидола в каплях, что позволяет его гибко дозировать. Следует отметить, что назначение психотропных препаратов должно осуществляться только по рекомендации детского психиатра.

Таким образом, для коррекции психических расстройств при онкологических заболеваниях имеются различные психотерапевтические методы и подходы, а также достаточно широкий арсенал психотропных средств. Эти воздействия входят в комплекс лечебных мероприятий, помогающий повысить уровень качества жизни детей, больных онкологическими заболеваниями.

Реализация этого лечебного комплекса требует рационального распределения усилий между детским психиатром и онкологами. Специфика работы онкологов связана с чрезвычайной душевной амортизацией, ведущей к психозащитной концентрации внимания на соматических аспектах болезни. В задачу психиатра входит поэтому и элемент психологической разгрузки врачей-онкологов и всего персонала отделения, и введение их в курс основных медико-психологических проблем детей, страдающих опухолевыми заболеваниями. Но возложить задачи терапии психических нарушений только на онкологов невозможно. Детский психиатр, до настоящего времени не введенный в штат онкологических отделений, также не может удовлетворить реальные потребности в психиатрической и медико-психологической помощи. Назрела острая необходимость введения в штаты онкологических отделений медицинских психологов, владеющих как диагностическими, так и коррекционными навыками. Работая под руководством психиатра и вместе с ним, такая группа могла бы обеспечить профилактическую и лечебную помощь детям, семье и персоналу отделения. Эффекты этой помощи связаны не только с улучшением психического состояния больных детей, но и с сохранением душевного здоровья членов их семьи, а также со снижением психологического «износа» медицинских работников онкологических отделений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бажли Е. Ф., Гнездилов А. В. Психогенные реакции у онкологических больных. Методические рекомендации. — Л., 1983. — 24 с.
- Векслер И. Г. Психотропные средства и их роль в комбинированной лекарственной терапии злокачественных образований// Экспериментальная онкология. — 1983. — Т. 5, № 5. — С. 46—65.
- Исаев Д. Н. Психосоматическая медицина детского возраста. — СПб, 1996. — 454 с.
- Исаев Д. Н., Шац И. К. Внутренняя картина болезни у детей с острыми лейкозами// Педиатрия. — 1985. — № 7. — С. 42—44.
- Каган В. Е. Внутренняя картина здоровья и соматические заболевания у детей// Неврозы у детей и подростков. — М., 1986. — С. 74—75.
- Психиатрические аспекты педиатрии/ Под ред. Д. Н. Исаева. — Л., 1985. — 110 с.
- Шац И. К. Психические расстройства у детей, страдающих острыми лейкозами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1989. — 22 с.
- Эйдемиллер Э. Г., Юстицкий В. В. Семейная психотерапия. — 1990. — 190 с.

Лейкемии (лейкозы) — группа опухолей, характеризующаяся безконтрольной пролиферацией кроветворных клеток. Данное заболевание является клоновым, то есть все лейкемические клетки являются потомками одной мутировавшей клетки. Традиционно все лейкемии делятся на острые (ОЛ) и хронические (ХЛ) (рис. 6.1). Выделение ОЛ и ХЛ основано на способности опухолевых клеток к дифференцировке (созреванию). Хронический вариант лейкемии диагностируется в случае, когда опухолевая клетка на определенном этапе болезни способна к дифференцировке. В случае, когда первично мутировавшая гемопэтическая клетка не способна к дифференцировке, а может лишь воспроизводить саму себя, происходит накопление огромного количества незрелых бластных клеток и угнетение нормального кроветворения, диагностируется ОЛ.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКЕМИИ

ОЛ — злокачественная клоновая опухоль кроветворной ткани, морфологическим субстратом которой являются клетки-предшественницы гемопоэза. В структуре детской онкологической заболеваемости ОЛ занимает ведущее место; на ее долю приходится более 30% всех опухолей у детей. ОЛ могут быть подразделены на две основные группы: острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ), которая диагностируется у 80% детей, и острая нелимфобластная лейкемия (ОнеЛЛ).

Современные программы интенсивной полихимиотерапии и активная сопроводительная терапия позволили значительно улучшить результаты лечения детей, страдающих ОЛ. Сегодня более 70% детей с ОЛЛ имеют длительную (более 5 лет) ремиссию, что позволяет говорить об их излечении. В отношении терапии ОнеЛЛ успехи значительно

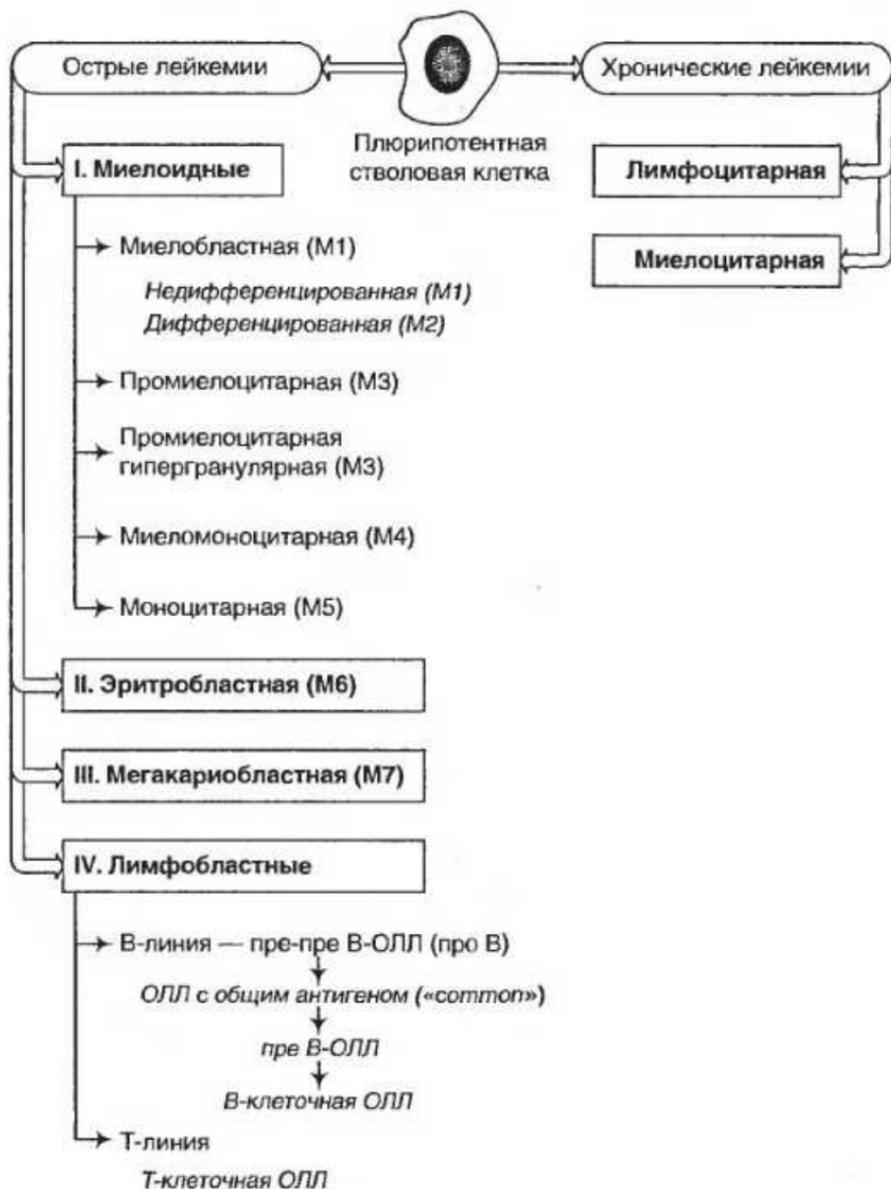


Рис. 6.1. Классификация лейкозиев

более скромные: интенсивная химиотерапия и трансплантация костного мозга позволяют достичь длительной ремиссии лишь у 30–40% детей. В основе классификации ОЛ лежат различные морфологические, цитохимические, иммунологические, биохимические, цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики бластных клеток.

Выделение в группе ОЛ различных вариантов в определенной степени отражает уровень, на котором произошло нарушение (блок) дифференцировки молодых гемопоэтических клеток и началась их безудержная пролиферация (деление).

ЭТИОЛОГИЯ

Несмотря на то что на протяжении многих лет активно изучаются причины возникновения ОЛ у детей, до настоящего времени этиология данного заболевания точно не установлена. Существует несколько «этиологических» теорий, каждая из которых имеет своих противников и сторонников. Вероятнее всего, различия в причинных моментах возникновения заболевания и определяют в какой-то мере неоднородность ОЛ детского возраста.

Экспериментальные модели лейкемогенеза предполагают, что для развития лейкоза необходимо, как минимум, два независимых последовательно действующих мутагенных фактора. Высказывается предположение, что значительное число острых лейкозий у детей могут быть «инициированы» еще внутриутробно, однако для полной реализации опухолевого процесса необходимо воздействие последующих постнатальных факторов. В пользу вышеуказанной теории возникновения ОЛ у детей свидетельствует то, что риск ОЛ у детей, чьи матери во время беременности подвергались рентгенологическому обследованию, значительно выше. Кроме этого, косвенным доказательством значимости внутриутробных лейкемогенных факторов является тот факт, что если один из монозиготных близнецов на первом году жизни заболел ОЛ, то риск развития ОЛ у второго близнеца составляет практически 100%.

Работами многих исследователей показано, что риск возникновения ОЛ выше у детей с врожденными хромосомными аномалиями, а также при заболеваниях, которым свойственны спонтанные разрывы хромосом: болезнь Дауна, анемия Фанкони, синдром Блума, синдром Луи — Бар и др. (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Риск развития ОЛ у детей с различными врожденными заболеваниями (по данным М. F. Greaves, 1993)

Врожденные заболевания с хромосомными поломками	Риск развития ОЛ у детей повышается
Болезнь Дауна	в 20 раз
Анемия Фанкони	в 200 раз
Синдром Блума	в 200 раз
Синдром Луи — Бар	в 70 раз

До сегодняшнего дня продолжается изучение роли инфекционных (вирусных) факторов в развитии ОЛЛ, хотя вирусная теория возникновения ОЛ является одной из самых ранних теорий. Еще в начале века была доказана вирусная природа лейкозов птиц, мышей, крупного рогатого скота, обезьян. Сегодня имеются факты, свидетельствующие об этиологической роли вируса в развитии Т-клеточных лимфом/лейкозов взрослых (HTLV-I), волосатоклеточного лейкоза (HTLV-II), лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна—Барра).

Помимо всех вышеперечисленных теорий развития ОЛ у детей в литературе активно обсуждаются и другие возможные этиологические моменты: влияние химических (в том числе и лекарственных), физических (электромагнитное поле, рентгеновское излучение), социально-экономических и других факторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Первыми классификациями, разработанными для ОЛ, были морфологическая и цитохимическая классификации, на основании которых все ОЛ разделены на два основных варианта — ОЛЛ и ОнеЛЛ. Морфологическая характеристика бластных клеток, предложенная группой авторов во главе с J. Bennett, 1976 (ФАБ-классификация), подразумевает оценку размера опухолевых клеток, размер и форму ядра, цвет цитоплазмы, выраженность зернистости и вакуолизации цитоплазмы, характер ядрышек, структуру ядерного хроматина.

Морфологическая классификация острых лимфобластных лейкозий у детей. Согласно ФАБ-классификации бластные клетки при ОЛЛ подразделяются на три группы (табл. 6.2):

- L₁ — типичные микролимфобласты со скудной цитоплазмой;
- L₂ — большие лимфобласты с избытком умеренно базофильной цитоплазмы, отчетливыми 1–3 ядрышками, большинство из которых неправильной формы;
- L₃ — клетки с выраженной базофилией цитоплазмы и часто с ее вакуолизацией.

Больше 85% ОЛЛ у детей типированы как L₁, 10–15% — как L₂ и менее 1% — как L₃ [Miller et al., 1979; Lilleyman, Hann, Stevens, 1986]. L₃ лимфобласты — это всегда В-клеточный тип лимфопротиферации, тогда как между L₁ и L₂ ФАБ-типами и иммунологическим клеточным фенотипом зависимости не обнаружено [Miller et al., 1981]. Это важно помнить, так как классификация может упрощаться, и на практике это имеет место. Отличия между L₁ и L₂ могут быть очень трудными, так как у некоторых пациентов могут наблюдаться бласты обоих типов. Кроме того, мнения гематологов также могут различаться, как это было показано в кооперативном исследовании при анализе особенностей каждой бластной клетки [Lilleyman, Hann, Stevens, 1986].

Таблица 6.2

ФАБ-классификация, тип L_1 , L_2 *

Характеристика	Счет
Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое в > 75% клеток **	+ 1
Ядерно-цитоплазматическое соотношение низкое в > 25% клеток	- 1
Ядрышки отсутствуют или малозаметные в > 75% клеток	+ 1
Ядрышки представлены в > 25% клеток	- 1
Ядро неправильной формы в < 25% клеток	0
Ядро неправильной формы в > 25% клеток	- 1
Большие клетки < 50% от всех бластных клеток ***	0
Большие клетки > 50% от всех бластных клеток	- 1
Общая сумма	от + 2 до - 4

* Тип $L_1 = 0, -1, +2$; $L_2 = -1, -2, -3, -4$.

** Цитоплазма занимает < 20% клеточной поверхности.

*** Соответствует двум диаметрам малого лимфоцита.

Важным является хорошее качество окраски препаратов костного мозга, и для этой цели экспертами принята окраска по Романовскому. Часто трудность в определении типа лимфобласта заключается в плохом приготовлении мазка костного мозга и неадекватной его окраске.

Морфологическая классификация острых нелимфобластных лейкозиев (ОнеЛЛ). Качественное окрашивание мазков костного мозга важно и для диагностики острой нелимфобластной лейкемии. ФАБ-классификация позволяет дифференцировать на цитологической основе 7 вариантов ОнеЛЛ, куда кроме миелоидных лейкозиев для удобства были отнесены эритролейкемия M_6 и мегакариобластная лейкозиев M_7 . Более того, это оказалось оправданным, так как в настоящее время лечебная тактика является сходной для всех нелимфобластных лейкозиев.

В табл. 6.3—6.5 приведены наиболее значимые цитологические признаки и цитохимические особенности, которые вошли в ФАБ-классификацию ОнеЛЛ, вместе с тем цитологам мы рекомендуем ознакомиться с первичным цитологическим описанием ОнеЛЛ авторами этой классификации — Bennett и соавт. (1976, 1981, 1985, 1988).

Однако только морфологической характеристики опухолевых клеток для точной диагностики ОЛЛ и ОнеЛЛ недостаточно. В настоящее время проведение цитохимических реакций является абсолютно необходимым. Для точной верификации острого лимфобластного и острого нелимфобластного лейкоза ставятся следующие реакции: PAS-реакция на гликоген, определение пероксидазы, липидов, неспецифической эстеразы, кислой фосфатазы, хлорацетатэстеразы и некоторые другие (см. табл. 6.4).

Таблица 6.3

Цитологическая классификация ОнеЛЛ (ФАБ)

Аббревиатура	Бластные элементы	Критерии по костному мозгу
M ₀	Низкодифференцированные миелобласты	Наименее дифференцируемые бласты, которые трудноотличимы от L ₂
M ₁	Миелобласты	Бласты со скудной гранулярностью, без созревания (палочки Ауэра)
M ₂	Миелобласты	Бласты с созреванием до промиелоцитов > 3%, атипичные нейтрофилы
M ₃	Промиелоциты	Гипер- или гипогранулярные промиелоциты > 30%
M ₄	Миеломонобласты	Бласты с созреванием до нейтрофилов и моноцитов, если ≥ 20% миелобластов (промиелоцитов) и ≥ 20% монобластов (промоноцитов); ± атипичные эозинофилы
M _{5a}	Монобласты (без созревания)	Монобласты составляют > 80% от всех моноцитарных клеток
M _{5b}	Монобласты (с созреванием)	Монобласты составляют < 80% от всех моноцитарных клеток
M ₆	Эритробласты	Эритробласты ≥ 30% и > 10% уродливых эритрокариоцитов (миелобласты, монобласты, мегакариобласты, недифференцируемые бласты)
M ₇	Мегакариобласты	Чаще недифференцируемые формы, но могут быть бластные клетки с неровным контуром цитоплазмы из-за своеобразных отростков, мегакариоциты

Таблица 6.4

Цитохимические признаки ОЛЛ

Окрашивание	нуль-ОЛЛ	ОЛЛ с общим антигеном	Т-ОЛЛ	В-ОЛЛ
PAS	- или ++	- или ++	- или +	-
Кислая фосфатаза	- или +	- или +	++ или +++	++
α-нафтилацетатэстераза	- или +	-	- или ++	-
Судан черный	-	-	-	-
Пероксидаза	-	-	-	-
Хлорацетатэстераза	-	-	-	-

Цитохимические признаки ОнеЛЛ

ФАБ	Пероксидаза	Судан черный	α -нафтил-ацетатэстераза	Хлорацетат-эстераза	Кислая фосфатаза	РАS-реакция
M_0	< 3%*	< 3%	Нет	Нет	Нет	Нет
M_1	> 3%	> 3%	Слабая (не подавляемая фторидом натрия)	Высокая	Есть	Есть в диффузном или диффузно-гранулярном виде
M_2	Высокая	Высокая	Слабая (не подавляемая фторидом натрия)	Высокая	Есть	Есть в диффузном или диффузно-гранулярном виде
M_3	Очень высокая	Очень высокая	Слабая (не подавляемая фторидом натрия)	Очень высокая	Есть (иногда высокая)	Очень высокая, диффузная, диффузно-гранулярная
M_4	Высокая, но не во всех клетках	Высокая, но не во всех клетках	Выражена в отдельных клетках (подавляется фторидом натрия)	Есть в отдельных клетках	Выражена в отдельных клетках	Есть, диффузная
M_5	Слабая	Слабая	Высокая, подавляется фторидом натрия	Слабая	Высокая, диффузная	Слабая, диффузная, диффузно-гранулярная
M_6	Высокая в миелоблстах	Высокая в миелоблстах	Высокая в миелоблстах	Может быть выражена в эритрокариоцитах	Есть в миеломоно-блстах	Может быть в эритрокариоцитах, диффузная, диффузно-гранулярная

* Для идентификации природы этих очень ранних миелоидных клеток-предшественниц необходимо определение активности пероксидазы на ультраструктурном уровне или с помощью моноклональных антител к миелопероксидазе [Doe K. et al., 1988; Catovsky D. et al., 1991].

ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКЕМИЯХ

Периодная кислота – Шифф (PAS) реакция является стандартной для идентификации ОЛЛ и позитивна в 40–70% случаев. Продукт реакции выявляется в цитоплазме клетки в виде типичных пурпурно-красных «блоков» или мелких гранул на неокрашенном фоне цитоплазмы. Детальный анализ не выявил зависимости между PAS-реакцией, иммунофенотипом клетки, ФАБ-типом или клиническими особенностями, но в большинстве случаев «блок»-позитивные лимфобласты – это L_2 , которые также могут содержать умеренную вакуолизацию цитоплазмы [Palmer et al., 1980]. Важно подтвердить PAS-негативную реакцию в позитивном контрольном материале.

Реакция на кислую фосфатазу может оказаться сильно положительной в виде локализованного цитоплазматического окрашивания, что наблюдается в 90% случаев Т-ОЛЛ. Вместе с тем окрашенные образ-

Таблица 6.6

Экспрессия клеточных антигенов, определяющих вариант ОЛЛ

CD антиген	Пре-пре-В-ОЛЛ *	ОЛЛ с общим антигеном	Пре-В-ОЛЛ	В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ
CD1a	-	-	-	-	+/-
CD2	-	-	-	-	+/-
cyCD3/sCD3	-	-	-	-	+
CD4	-	-	-	-	+/-
CD5	-	-	-	-	+
CD7	-	-	-	-	+
CD8	-	-	-	-	+/-
CD10	-	+	+	-	-/+
CD13	-	-	-	-	-
CD19	+	+	+	+	-
CD20	-	-/+	+	+	-
CD21	-	-	-	+	-
cyCD22/sCD22	-/+	+/-	+/-	+	-
CD33	-	-	-	-	-
CD34	+/-	+/-	-	-	-
CD45	+	+	+	+	+
cyIg	-	-	+	-/+	-
sIg	-	-	-/+	+	-
HLA DR	+	+	+	+	-
TdT	+	+	-	-	+

* – нуль ОЛЛ,

(+) – положительная реакция,

(+/-) – положительная реакция, но может быть также отрицательной,

(-/+) – отрицательная реакция, но может быть также положительной,

(-) – отрицательная реакция.

цы должны быть иммунофенотипированы, так как в похожем позитивном материале в меньшей степени, но может быть не-Т-ОЛЛ.

Мегакариобластная природа клеток определяется с помощью электронной микроскопии, сочетающейся с цитохимической окраской на пероксидазу, которая обнаруживается в виде специфического расположения фермента [Breton-Gorius et al., 1978] и иммунологических маркеров: CD41a (GpIIb/IIIa), CD42b (GP1b), CD61.

Общепринятые морфологические и цитохимические методы не могут определить все многообразие вариантов ОЛ. Современным подходом к диагностике гемобластозов является использование иммунологических методов исследования, способных выявлять гетерогенность в пределах морфологически однородной популяции клеток. Это основано на том, что на поверхностной мембране клеток и в их цитоплазме имеется большое количество антигенных структур, которые можно определить в высокоспецифичной иммунологической реакции.

Более того, большинство антигенов является уникальным для каждого типа клеток и даже определенных стадий дифференцировки (диф-

Таблица 6.7

Корреляция экспрессии клеточных антигенов с ФАБ-типом ОнеЛЛ

CD антиген	M ₀	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M _{5a}	M _{5b}	M ₆	M ₇
CD7	-/+	-/+	-	-	-	-/+	-	-	-
CD11c	-	-	-	-	+/-	+/-	+	-	-
CD13	+	+	+	+	+	+	+	-/+	-/+
CD14	-	-	-	-	+	+	+	-	-
CD15	-	-/+	+	+/-	+	+	+	-	-
CD19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CD33	+	+	+	+	+	+	+	-/+	-/+
CD34	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-
CD41a	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD42b	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+
CD45	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD61	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CDw65	+/-	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+/-
CD68	-	-	-	+	+/-	+	+	-	-
CD71	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Glyco-phorin A	-	-	-	-	-	-	-	+	-
HLA DR	+	+	+	-	+	+	+	-/+	+/-
Myeloperoxidase	+/-	+/-	+	+	+	+	+	-	-
TdT	-/+	-/+	-/+	-	-	-	-	-	-

- (+) – положительная реакция,
 (+/-) – положительная реакция, но может быть также отрицательной,
 (-/+) – отрицательная реакция, но может быть также положительной,
 (-) – отрицательная реакция.

ференцировочные антигены). Дифференцировочные антигены — это антигены, которые появляются на определенном типе клеток и экспрессия которых указывает на путь их дифференцировки. Кроме того, эти антигены могут характеризовать отдельную стадию дифференцировки клеток [Барышников Ю. А. и др., 1989; Bene M. C. et al., 1995; Groeneveld K. et al., 1996; Stasi R. et al., 1995].

Дифференцировочные антигены определяются с помощью моноклональных антител (МКАТ). В настоящее время получено огромное количество МКАТ против дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток человека. На международных рабочих совещаниях по типированию лейкоцитов была разработана универсальная система номенклатуры МКАТ — кластеры дифференцировочных антигенов (CD — *cluster differentiation*). Эта классификация является простой в использовании и исключает недоразумения, возникающие при использовании множества МКАТ различных фирм-производителей против одного и того же антигена [Macintyre E. et al., 1995; Paietta E. et al., 1995; Pui C-H. et al., 1995].

У детей основным иммунологическим вариантом ОЛЛ является лейкоemia с экспрессией дифференцировочных антигенов на бластных клетках В-клеточного ряда (до 80% всех случаев ОЛЛ) [Pui C-H. et al., 1997; Riehm H. et al., 1992]. Схемы определения фенотипов ОЛЛ и ОнеЛЛ по наличию на бластных клетках маркеров дифференцировки представлены в табл. 6.6 и 6.7.

ОСТРАЯ ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ

Острая лимфобластная лейкоemia (ОЛЛ) — злокачественное заболевание, которое возникает в результате клональной пролиферации и накопления незрелых лимфоидных клеток (бластов). Первично имеет место инфильтрация костного мозга лейкоэмическими клетками с фенотипическими маркерами ранних стадий дифференцировки, которые, как правило, имеют антигенную характеристику, свидетельствующую об их принадлежности к Т- или В-клеточным линиям. Заболевание несколько чаще диагностируется у мальчиков, чем у девочек (соотношение 1,2 : 1), и может быть выявлено в любом возрасте. Наиболее часто ОЛЛ выявляется в возрасте от 2 до 4 лет (так называемый «младенческий пик»): дети этого возраста составляют около 50% всех заболевших. У 10–15% детей заболевание диагностируется в возрасте старше 10 лет, а у 1–2% — в возрасте до 1 года. До настоящего времени остается не установленным, почему дети в возрасте от 2 до 4 лет наиболее часто болеют ОЛЛ. Высказывается предположение, что такое возрастное распределение в какой-то мере определяется длительностью латентного периода и отражает пренатальное происхождение ОЛ.

Клиническая характеристика. Крайне редко, не более чем у 3% детей, ОЛ выявляется случайно при плановом обследовании для оформления в детское учреждение (осмотр, клинический анализ крови). Клиническая картина ОЛЛ очень вариабельна и характеризуется следующими основными синдромами: интоксикационный, анемический, костно-суставной, пролиферативный, геморрагический.

Как правило, у детей или их родителей имеются жалобы на слабость, недомогание, быструю утомляемость, снижение аппетита, немотивированные подъемы температуры. Более чем у 60% детей родители отмечают бледность кожных покровов. Все эти признаки заболевания объясняются опухолевой интоксикацией и анемией. Почти у трети детей имеются жалобы на боли в костях и суставах, причем в ряде случаев оссалгии и артралгии столь интенсивны, что вызывают ограничение движений. Чаще всего беспокоят боли в нижних конечностях и позвоночнике. В основе *костно-суставного* синдрома лежат как явления остеопороза, так и развитие поднадкостничных пролифератов опухолевого характера. В редких случаях изменения со стороны костно-суставной системы могут быть «случайной» находкой при рентгенологическом исследовании. На рентгенограммах выявляются очаги остеопороза, клиновидная деформация тел позвонков, периостит. Нередко имеющиеся жалобы интерпретируются неправильно, вследствие чего не проводится необходимое обследование ребенка на амбулаторном этапе (тщательный осмотр с обязательной пальпацией органов брюшной полости и клинический анализ крови) и, как результат этого, поздняя диагностика и отсрочка госпитализации в специализированное онкологическое отделение (у некоторых больных длительность преддиагностического периода достигает 3 месяцев). Анализ диагнозов, поставленных участковыми педиатрами Санкт-Петербурга в качестве диагноза направления в стационар, выявил, что лишь у 60% детей был заподозрен ОЛ, что можно объяснить отсутствием онкологической настороженности у врачей амбулаторного звена. Помимо симптомов интоксикации и костно-суставного синдрома при обследовании детей выявляется *пролиферативный синдром*, выражающийся в гепатоспленомегалии (80%), увеличении периферических лимфатических узлов (40–50%) и медиастинальных лимфатических узлов (10%). В ряде случаев увеличение лимфатических узлов средостения настолько выражено, что развивается синдром сдавления верхней полой вены. *Геморрагический синдром* разной степени выраженности (петехиальная сыпь на коже и слизистых, экхимозы, гематомы, кровотечения — носовые, десневые, почечные, маточные) отмечается почти у 50% детей, однако массивные кровотечения отмечаются не более чем у 10% детей. У некоторых детей уже в дебюте заболевания имеются экстрamedулярные очаги поражения. Так, специфическое поражение центральной нервной системы — *нейролейкемия* — диагностируется у 5–8% больных.

Выделяют следующие основные формы нейролейкемии:

- бессимптомная (при цитозе ликвора более 5 клеток/1 мм³ и при наличии в нем бластных клеток);
- менингеальная, когда имеются симптомы специфического менингита (тошнота, рвота, головная боль, цитоз ликвора повышен и в ликворе выявляются бластные клетки);
- энцефалитическая по наличию очаговой симптоматики и/или судорог;
- менинго-энцефалитическая.

В литературе описаны и другие редко встречающиеся формы специфического поражения ЦНС: миелитическая, менингомиелитическая, менингоэнцефаломиелитическая. Специфическое поражение ЦНС является результатом метастатического проникновения бластных клеток, которое, по всей видимости, может осуществляться двумя основными путями: диапедезным — из сосудов мягкой мозговой оболочки и контактным из плоских костей черепа и позвонков на твердую мозговую оболочку. Для установления диагноза нейролейкемии необходимо исследование ликвора с цитологическим анализом осадка, консультация невропатолога, а при необходимости проведение ЭХО-ЭГ, ЭЭГ, компьютерной томографии головного мозга, ядерномагнитного резонанса (МРТ). Другой возможной зоной экстрамедуллярного поражения являются яички. Лейкемическая инфильтрация яичек у мальчиков на момент постановки диагноза выявляется в 1–3% случаев. Клинически при этом отмечается безболезненное плотное увеличение одного или обоих яичек. При подозрении на их специфическое поражение обязательно проведение биопсии. Обнаружение лейкемических клеток в исследуемом материале подтвердит специфическое их поражение. Реже очаги лейкемической инфильтрации выявляются в слюнных железах (синдром Микулича), почках, легких, сердце.

Лабораторная диагностика. Первым диагностическим мероприятием при подозрении на ОЛЛ является клинический анализ крови, в котором могут определяться следующие изменения: анемия, как правило, нормохромная (снижение гемоглобина ниже 100 г/л) выявляется у 85% детей, лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$ — у 20%, а лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ — у 50% детей, тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ — у 80% пациентов. Практически у всех больных (98%) в периферической крови выявляются бластные клетки. Характерно так называемое «лейкемическое зияние»: в лейкоцитарной формуле больного ОЛЛ регистрируются бластные формы и далее без наличия переходных форм (промиелоцитов и миелоцитов) имеются зрелые гранулоциты, число которых может быть значительно снижено за счет увеличения содержания лимфоцитов или бластных клеток. Однако необходимо отметить, что гематологические характеристики при ОЛЛ могут быть крайне разнообразны (табл. 6.8).

Таблица 6.8

Значения некоторых гематологических показателей при ОЛЛ

Гематологический показатель	Возможные колебания
Гемоглобин	20–142 г/л
Лейкоциты	0,6–800 × 10 ⁹ /л
Тромбоциты	5–400 × 10 ⁹ /л
Бластные клетки	0–99%

Заподозрить у ребенка злокачественное заболевание крови необходимо на основании предъявляемых жалоб, по данным тщательного объективного обследования и клиническому анализу крови. Однако точный диагноз ОЛ может быть верифицирован только в специализированном онкогематологическом отделении. Необходимость этого определяется прежде всего тем, что важно не только установить диагноз ОЛ, но и определить его морфологический, цитохимический, иммунологический вариант для выбора правильной лечебной тактики.

При исследовании костного мозга оценивается количество бластных клеток (для ОЛЛ характерно практически полное замещение нормальных кроветворных клеток опухолевыми, т. е. определяется «лейкемическое зияние»), все ростки гемопоэза — нейтрофильный, эритроидный, мегакариоцитарный (как правило, отмечается их угнетение). После установления диагноза ОЛЛ необходима верификация иммунофенотипического варианта заболевания, а также выявление цитогенетических поломок и определение молекулярно-биологического профиля клеток лейкемического клона. Изучение иммунофенотипа (антигенная характеристика) бластных клеток с помощью моноклональных антител необходимо, во-первых, для подтверждения морфоцитохимического варианта ОЛЛ, во-вторых, для выявления «гибридных» вариантов ОЛ, когда бластные клетки имеют как лимфоидные, так и миелоидные характеристики, и, самое главное, для правильного выбора терапии. Выделение подвариантов внутри одного фенотипа имеет теоретическое значение для понимания процесса лейкемогенеза.

Проведение цитогенетического исследования также является чрезвычайно важным, так как одним из «факторов риска» раннего развития рецидива является наличие, например, у части больных ОЛЛ филадельфийской хромосомы (Ph-хромосома). Если основываться только на данных клинико-гематологического обследования, эти больные зачастую могут быть отнесены в группу «низкого риска», что повлечет за собой принципиально неправильный выбор ветви терапии и, следовательно, раннего развития рецидива заболевания.

Помимо точной верификации диагноза обязательным условием для проведения правильного максимально эффективного лечения является установление степени вовлечения в патологический процесс различных органов и систем. С этой целью у *больных с ОЛЛ обязательным является:*

- проведение рентгенологического обследования грудной клетки (для выявления увеличения лимфатических узлов средостения и специфического поражения ткани легких);
- УЗИ брюшной полости (выявление вовлечения паренхиматозных органов: печени, селезенки, почек);
- остеосцинтиграфии (для выявления участков специфического поражения костей скелета);
- ЛОР осмотр (для исключения или подтверждения вовлечения носоглотки);
- осмотр невропатолога, диагностическая люмбальная пункция (для выявления вовлечения ЦНС);
- биопсия яичек при подозрении на их поражение.

По показаниям для уточнения объема поражения и точной топической диагностики проводится МРТ, компьютерная томография зоны поражения (средостение, брюшная полость, головной мозг). Весь комплекс диагностических мероприятий должен быть осуществлен до назначения кортикостероидной и цитостатической терапии. В случае критического состояния больного абсолютно необходимым до начала специфического лечения является проведение морфологического, цитохимического и иммунологического исследований.

Проведение комплексного клинико-лабораторного обследования в дебюте заболевания позволяет выделить больных «высокого риска» раннего развития рецидива и больных с В-ОЛЛ, что необходимо для проведения адекватного лечения, так как эти больные требуют более интенсивной терапии, чем пациенты «низкого риска» и с не-В-клеточным фенотипом опухолевых клеток. Наиболее общепринятыми критериями «высокого риска» на момент постановки диагноза являются: возраст ребенка до 1 года и старше 10 лет, лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$, увеличение лимфатических узлов средостения, специфическое поражение ЦНС, Т-клеточный иммунологический вариант, выявление определенных хромосомных транслокаций: t(9; 22)-филадельфийская (Ph)-хромосома и t(4; 11). В процессе лечения больной может быть переведен из группы «низкого риска» в группу «высокого риска» в случае, когда после индукционного курса терапии ремиссия не достигнута.

Дифференциальный диагноз. Несмотря на то что, как правило, диагноз ОЛЛ у детей не вызывает затруднения, имеется ряд заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз. К таковым заболеваниям относятся инфекционный мононуклеоз, инфекционный лимфоцитоз, лейкомоидная реакция, острая

тромбоцитопеническая пурпура, лейконейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, ревматоидный артрит, болезни накопления (болезнь Гоше, Ниманна—Пика), гистиоцитоз, опухолевые заболевания, при которых имеет место поражение костного мозга (нейробластома). У детей первого года жизни ОЛЛ необходимо дифференцировать с внутриутробной инфекцией и вирус-ассоциированным лимфогистиоцитозом.

Лечение. Длительное время ОЛЛ у детей являлся абсолютно фатальным заболеванием. Сегодня проведение интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) позволяет не только получить полную клинико-гематологическую ремиссию и тем самым продлить жизнь, но и излечить больного ребенка. Специфическая терапия больных ОЛЛ должна быть начата незамедлительно после установления диагноза. Несмотря на то что в различных онкогематологических центрах используются различные протоколы химиотерапии для лечения ОЛЛ у детей, все они в своей основе имеют *единые принципы так называемой «тотальной терапии»*, которые могут быть сформулированы следующим образом:

- должны использоваться химиопрепараты различного механизма действия, дозы их должны быть адекватными (необходимо введение расчетных доз), так как необоснованное снижение доз цитостатиков приводит к развитию резистентности опухолевых клеток;
- необходимо соблюдать интервалы между введением химиопрепаратов (этапность и преемственность), метод введения, длительность инфузии;
- адекватность профилактики нейролейкемии и специфического поражения яичек у мальчиков;
- использование высоких доз химиопрепаратов, таких как метотрексат и цитозар, с целью их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и гематотестикулярный барьер;
- интратекальное введение цитостатиков;
- проведение ЛТ на ЦНС.

Введение краниального облучения у определенной группы больных ОЛЛ позволило значительно снизить частоту возникновения как экстрамедуллярных, так и костномозговых рецидивов.

Основополагающий принцип лечения ОЛЛ — его непрерывность до завершения всей лечебной программы. Интервалы в лечении могут быть связаны лишь с состоянием цитопении и наличием тяжелых инфекционных осложнений. Таким образом, практически во всех онкологических центрах терапия ОЛЛ состоит из нескольких этапов, каждый из которых имеет свои задачи и чрезвычайно важен для победы над болезнью. Терапия *индукции ремиссии* начинается при количестве опухолевых клеток 1×10^{12} , то есть один триллион, а в весовом отношении опухолевая масса составляет не менее 1 кг. Первичная терапия

направлена на уничтожение большей части опухолевых клеток и на достижение полной клинико-гематологической ремиссии (критерии полной ремиссии см. ниже). Полная клинико-гематологическая ремиссия достигается у 95% детей. В период индукционной терапии разрушается 90% бластных клеток, однако в организме больного их количество составляет еще около 1×10^{11} (хотя разрешающая способность стандартных методов диагностики не позволяет зарегистрировать такое количество опухолевых клеток). На уничтожение оставшейся опухоли направлено последующее лечение: *консолидация (ранняя интенсификация)* — закрепление ремиссии, *профилактика или терапия специфического поражения ЦНС, поздняя интенсификация (или реиндукция) и поддерживающая терапия*. Общая длительность лечения в разных клиниках составляет 2–3 года. Удлинение периода первичной терапии нецелесообразно ввиду того, что токсичность лечения значительно возрастает, а эффективность его не повышается. Наиболее распространенными протоколами для лечения детей с ОЛЛ являются COALL, BFM (Германия), UKALL (Великобритания), POG (США). Следующие препараты входят в лечебные программы ОЛЛ — преднизолон, дексаметазон, винкристин, рубомицин, доксорубицин, метотрексат (стандартные, средневысокие и высокие дозы), цитозар (стандартные и высокие дозы), аспарагиназа, этопозид, циклофосфан, 6-меркаптопурин. Для профилактики и лечения специфического поражения ЦНС используется интратекальное введение химиопрепаратов и гормонов (метотрексат, цитарабин и преднизолон) на фоне системной химиотерапии, а также облучение ЦНС у ряда больных. В нашей стране широкое применение нашли модифицированные протоколы BFM и COALL. Улучшению результатов лечения способствует и правильное проведение сопроводительной терапии, в комплексное понятие которой входит рациональная инфузионная, антибактериальная, микостатическая, симптоматическая терапия. Учитывая тот факт, что ОЛЛ является неоднородным заболеванием, в настоящее время, как правило, выделяются отдельно протоколы для В-ОЛЛ (см. *Лимфомы*) и не-В-ОЛЛ, а в рамках протокола для не-В-ОЛЛ существуют ветви терапии для больных «высокого» и «низкого» риска. Ветвь высокого риска отличается большей интенсивностью лечения.

Критерии полной ремиссии. Полная ремиссия ОЛЛ может быть зафиксирована при следующих условиях: отсутствуют клинические проявления патологического процесса, в том числе нет экстрамедуллярных очагов поражения, в периферической крови опухолевые клетки не определяются, при исследовании костного мозга содержание бластных клеток не превышает 5%, при этом количество миелокариоцитов нормальное или несколько сниженное, а соотношение гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков приближается к нормальному.

РЕЦИДИВЫ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Развитие рецидива опухолевого процесса является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания. Однако *наиболее неблагоприятными являются рецидивы:*

- возникшие ранее чем через 18 месяцев от начала терапии, т. е. на поддерживающем лечении (очень ранние рецидивы);
- костномозговые рецидивы;
- рецидивы Т-ОЛЛ.

При возникновении рецидива опухолевого процесса вероятность излечения больного значительно снижается. В большой мере риск развития рецидива определяется адекватностью первичной терапии, проведенной больному в дебюте заболевания. В настоящее время активное использование различных режимов высокодозной полихимиотерапии на фоне массивной антибактериальной, противогрибковой, инфузионной терапии, возможность проведения таким больным ауто- или аллогенной трансплантации костного мозга позволили значительно улучшить прогноз у детей с рецидивом ОЛЛ.

Биология рецидива. Рецидив заболевания — это появление морфологически выявляемых бластных клеток после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки доступными методами не представлялось возможным. До настоящего времени природа рецидива изучена недостаточно, однако в большинстве случаев в его основе лежит резистентность оставшихся бластных клеток к химиопрепаратам. Изучение нечувствительности лейкоэмических клеток к цитостатикам показало, что, как правило, это резистентность не к одному, а к многим химиопрепаратам. В ряде случаев имеет место не «абсолютная» резистентность клеток к медикаментам, а временная нечувствительность к оказываемому воздействию, что подтверждается случаями достижения повторных ремиссий с применением ранее используемых цитостатических препаратов. Другой причиной развития рецидива может являться неадекватность проведенной ранее химиотерапии. Индивидуальные особенности всасывания и фармакокинетики препаратов могут также рассматриваться как одна из потенциальных причин развития рецидива заболевания. При рецидиве ОЛЛ морфологическая, цитохимическая, иммунологическая характеристики бластных клеток, а также цитогенетические аномалии (если они были определены в I активную фазу заболевания) практически такие же, как и в дебюте заболевания. Например, больной, у которого в I активную фазу ОЛЛ верифицирован L-1 морфологический вариант, иммунологически клетки характеризовались как пре-B, цитогенетическая характеристика лейкоэмического клона — t(1; 19), в рецидиве будет иметь бластные клетки с такими же характеристиками. Однако в ряде случаев отмечаются некоторые изменения морфологической и/или фенотипической карты опухолевых клеток, что, по всей видимости, свя-

зано с лечебным патоморфозом. При появлении в рецидиве заболевания новых цитогенетических поломок, как правило, обсуждается вопрос: это рецидив или новое клоновое заболевание.

Типы рецидива. Группа BFM предложила классификацию рецидивов ОЛЛ [Henze, 1995], согласно которой рецидивы ОЛЛ можно разделить по времени возникновения и локализации. По времени возникновения они могут быть разделены на *очень ранние*, которые возникают ранее чем через 18 месяцев от момента постановки диагноза, *ранние* возникают в период от 18 до 30 месяцев и *поздние*, когда проходит более 30 месяцев от начала заболевания. По локализации рецидивы могут быть *костномозговыми* (гематологическими), *экстрамедуллярными* и *комбинированными* (сочетанными).

Костномозговой рецидив. Наиболее частым рецидивом при ОЛЛ у детей является костномозговой рецидив, диагноз которого устанавливается при обнаружении в костном мозге более 25% бластных клеток. В подавляющем большинстве случаев при этом имеется определенная клиническая симптоматика (симптомы интоксикации, костные боли, геморрагический и гиперпластический синдром) и/или изменения в анализе крови (анемия, лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения, бластные клетки).

Экстрамедуллярные рецидивы. Могут протекать в виде специфического поражения ЦНС (нейролейкемии). В структуре рецидива ОЛЛ у детей нейролейкемия занимает второе место. Относительно частое развитие специфического поражения ЦНС при ОЛЛ связано с тем, что стандартные дозы цитостатических препаратов не проникают через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), т. е. создается «фармакологическое убежище» для опухолевых клеток. Вышесказанным и объясняется тот факт, что в настоящее время практически во всех программах лечения ОЛЛ помимо интратекального введения химиопрепаратов и лучевой профилактики (у ряда пациентов) обязательно используются высокие дозы цитостатических препаратов (MTX, цитозар), которые обладают способностью проникать через ГЭБ. Клиническая картина и формы нейролейкемии во время рецидива не отличаются от таковых в дебюте заболевания. Проведение адекватной профилактики нейролейкемии в течение последних 10 лет позволило снизить число рецидивов со специфическим поражением ЦНС до 5–10%, тогда как ранее данный вид рецидива диагностировался более чем у 46% детей.

Менее распространенным является *тестикулярный рецидив*. Тестикулярный рецидив занимает значительное место в структуре рецидива ОЛЛ у мальчиков. Клинически идентифицируемое специфическое поражение яичек (поражение может быть односторонним или двусторонним) отмечается у 5–10% мальчиков. Тестикулярный рецидив может возникать как на фоне поддерживающей терапии, так и после ее отмены. Единственная диагностическая процедура, доказывающая

специфический характер поражения яичек при ОЛЛ, — это выявление бластных клеток в пункционном или биопсийном материале. Механизм описываемого поражения четко не установлен. Имеются доказательства наличия фармакологического гемато-тестикулярного барьера, который препятствует проникновению цитостатических препаратов из крови в ткань яичек. Использование в последние 10–15 лет интенсивной полихимиотерапии уменьшило не только частоту рецидивов в целом, но и позволило значительно снизить риск возникновения лейкемического поражения яичек у мальчиков с ОЛЛ.

Помимо ранее указанных видов рецидива ОЛЛ описаны и редкие локализации: яичники, матка, молочная железа, передняя камера глаза.

Комбинированный рецидив диагностируется в случае обнаружения бластных клеток в двух и более экстрамедуллярных очагах одновременно (например, ЦНС и яички или ЦНС и лимфатические узлы средостения) или же при выявлении экстрамедуллярного рецидива любой локализации и определении в костном мозге более 5% бластных клеток (исключение составляет В-ОЛЛ, при котором вовлечение костного мозга диагностируется при обнаружении хотя бы одной L-3 клетки).

Для проведения правильного лечения рецидив любой локализации должен быть верифицирован — исследование костного мозга, пункционная и/или ножевая биопсия при подозрении на экстрамедуллярный очаг любой локализации, исследование ликвора. В случае невозможности морфологического доказательства специфического поражения (например, при энцефалитической форме нейролейкемии) необходимо проведение полного клинико-лабораторного обследования, включающего осмотр невропатолога, компьютерную томографию, МРТ и т. д. Длительное время считалось, что ежеквартальное исследование костного мозга способствует раннему выявлению костномозгового рецидива (до появления клинических признаков заболевания и до обнаружения бластных клеток в периферической крови) и, следовательно, более раннему назначению специфической терапии. Однако в настоящее время доказано, что эффективность терапии при рецидиве заболевания, который выявлен при плановом исследовании костного мозга, не отличается от таковой в случае, когда лечение по поводу рецидива начинается при появлении жалоб, клинических симптомов или же изменениях в анализах крови. Кроме того, сама процедура взятия костного мозга на исследование травматична для ребенка.

Минимальная остаточная болезнь. Как указывалось выше, несмотря на проведение интенсивной полихимиотерапии, у ряда больных развивается рецидив заболевания, что значительно снижает шанс больных на выздоровление. Развитие рецидива связано с тем, что в организме сохраняются опухолевые клетки, выявить которые рутинными морфологическими методами не представляется возможным, так как их разрешающая способность ограничена. Поэтому в настоящее

время развиваются особо чувствительные технологии, позволяющие выявить минимальное количество бластных клеток, оставшихся после окончания терапии, являющихся причиной развития рецидива. Методы молекулярно-биологического тестирования позволяют выявить одну патологическую клетку среди 1×10^5 – 1×10^6 нормальных.

Лечение рецидива. При возникновении рецидива заболевания, независимо от сроков и локализации, необходимо проведение системной интенсивной полихимиотерапии. Принципы протокола для лечения больных с рецидивом ОЛЛ заключаются в проведении последовательных, коротких (5–7-дневных) блоков высокодозной ПХТ с 2–3-недельными интервалами. Цитостатические препараты, используемые в рецидивных протоколах, те же, что и в протоколах для лечения первичных больных. Наиболее эффективным протоколом для рецидива ОЛЛ является международный протокол группы ВФМ. Помимо химиотерапии больные получают ЛТ на ЦНС (доза облучения зависит от локализации рецидива). При вовлечении в патологический процесс яичка проводится ЛТ на яички, причем как на пораженное, так и контрлатеральное. В плане получения повторной ремиссии эффективность интенсивной химиолучевой терапии высока. Ремиссия достигается у 80% детей, однако длительность ее зависит от типа рецидива, и в большом проценте случаев ее продолжительность, как правило, мала. В связи с этим важное место в лечении рецидива ОЛЛ занимает аллогенная трансплантация костного мозга при наличии HLA-совместимого донора, которая позволяет получить длительные ремиссии у 40–50% детей.

ОСТРАЯ НЕЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ

Острая нелимфобластная лейкемия — злокачественное заболевание, возникающее в результате нарушения дифференцировки гемопоэтических клеток на уровне миелоидных клеток-предшественниц.

Клинические проявления при ОнеЛЛ практически не отличаются от таковых при ОЛЛ: отмечаются симптомы интоксикации, анемический, геморрагический и пролиферативный синдромы (табл. 6.9). Необходимо отметить, что у детей с М3 вариантом ОнеЛЛ нередко развивается ДВС-синдром, который связан с выработкой бластными клетками тромбопластина. Развитие ДВС приводит к возникновению массивных профузных кровотечений. Более чем у 15% больных (как правило, при М4 и М5 вариантах) имеет место гранулоцитарная саркома (хлорома), которая представляет собой экстрamedуллярное скопление опухолевых незрелых гранулоцитарных или моноцитарных клеток. Наиболее частая локализация хлоромы — кожа и периорбитальная область. Нейролейкемия в дебюте заболевания при ОнеЛЛ

Таблица 6.9

Клинико-лабораторные показатели при ОнеЛЛ

Симптомы	Частота выявления (%)	
Лихорадка		30
Кровотечения		33
Боли в костях или суставах		18
Лимфаденопатия		20
Размеры печени (в см ниже реберной дуги)	1–5 см	40
	> 5 см	13
Размеры селезенки (в см ниже реберной дуги)	1–5 см	36
	> 5	13
Хлорома		16
Поражение ЦНС		20
Количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	< 25	54
	25–49	15
	50–100	13
	> 100	18
Гемоглобин (г/л)	< 70	21
	70–90	55
	> 100	24
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	< 10	9
	10–49	40
	50–100	23
	> 100	28
Коагулопатия		17

диагностируется у 10–20% больных (специфическое поражение ЦНС чаще выявляется у детей первых лет жизни с М4 и М5 вариантами).

Лабораторная диагностика. Для детей с ОнеЛЛ, как и для больных с ОЛЛ, характерна значительная вариабельность гематологических показателей. Анемия (снижение гемоглобина ниже 100 г/л) выявляется более чем у 75% пациентов. Количество лейкоцитов может колебаться от 0,8 до $750 \times 10^9/\text{л}$, при этом почти у 50% детей инициальный лейкоцитоз превышает $25 \times 10^9/\text{л}$. Выраженная тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) определяется почти в 80% случаев. Исследование костномозгового пунктата позволяет поставить диагноз ОнеЛЛ в случае выявления более 30% цитохимически нелимфоидных бластных клеток. Для бластных клеток при М2 и М3 (реже М1) вариантов ОнеЛЛ характерно наличие палочек Ауэра, являющихся про-

гностически благоприятным признаком. При диагностических трудностях верификации варианта ОнеЛЛ использование дополнительно иммунологических, цитогенетических методов помогает точно установить вариант ОнеЛЛ и выбрать адекватную терапевтическую тактику, в том числе и решить вопрос об аллогенной ТКМ при наличии феноидентичного донора. Дифференциальный диагноз проводится с теми же заболеваниями, что и при ОЛЛ.

Лечение. Принципы терапии ОнеЛЛ практически не отличаются от таковых при ОЛЛ. Этапы терапии состоят из индукции ремиссии, интенсификации ранней и поздней, профилактики нейрорлейкемии, поддерживающей терапии. Лечение ОнеЛЛ гораздо сложнее, чем при ОЛЛ, и связано это прежде всего с частым возникновением жизнеопасных осложнений. Таким образом, значительное внимание при лечении ОнеЛЛ должно уделяться профилактике и лечению осложнений (геморрагических, инфекционных, метаболических). Отличие в программах терапии ОЛЛ и ОнеЛЛ заключается в комбинации цитостатических препаратов. Базисным препаратом для терапии ОнеЛЛ является цитарабин, который используется на всех этапах терапии. Большинство протоколов для лечения детей с ОнеЛЛ включают также вепезид, рубомицин, винкристин, доксорубин, циклофосфан, митоксантрон, 6-тиогуанин.

Особый подход необходим к больным с МЗ (промиелоцитарной лейкемией). В лечении этих больных успешно применяется АТРА (*all-trans-retinoic-acid*). Транс-ретиноевая кислота стимулирует дифференцировку промиелоцитов, тем самым способствуя наступлению ремиссии.

Проведение интенсивной химиотерапии у 80–85% детей позволяет получить полную ремиссию, однако более 5 лет ремиссия сохраняется лишь у 40% пациентов. Наилучшие результаты лечения ОнеЛЛ в настоящее время имеет группа ВФМ. У больных высокого риска (табл. 6.10), а они составляют $\frac{2}{3}$ всех больных, показано проведение аллогенной ТКМ в первую ремиссию. При развитии рецидива вновь

Таблица 6.10

Критерии прогностических групп риска

FAV	Группа стандартного риска	Группа высокого риска
M1	Ауэр позитивный	Ауэр негативный
M2	Лейкоцитов менее 20 000	20 000 и более
M3	Все пациенты	—
M4	Атипичные эозинофилы 3% и более	Атипичные эозинофилы — менее 3%
M5	—	Все пациенты
M6	Все пациенты	—
M7	—	Все пациенты

проводится химиотерапия, которая позволяет получить ремиссию почти у 50% пациентов, однако, как правило, повторные ремиссии не длительные и вновь развивается рецидив. При наличии феноидентичного донора осуществление аллогенной ТКМ во вторую ремиссию является целесообразным. Прогноз при развитии рецидива значительно ухудшается.

ХРОНИЧЕСКАЯ МИЕЛОИДНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ

Хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ) — клональное заболевание системы крови, относящееся к большой группе хронических миелопролиферативных заболеваний (помимо ХМЛ в данную группу входят следующие заболевания: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз). Однако ввиду того, что в детском возрасте из группы хронических миелопролиферативных заболеваний диагностируется только ХМЛ, в данной главе будут освещены проблемы, касающиеся только этого заболевания.

ХМЛ — заболевание, которое развивается в результате появления генетических изменений в полипотентной стволовой клетке. Поврежденная стволовая клетка пролиферирует и продуцирует популяцию дифференцированных гемопоэтических клеток (преимущественно гранулоцитарного ряда), которые постепенно замещают нормальные кроветворные клетки.

Важной вехой в изучении биологии ХМЛ явилось открытие в 1960 году филадельфийской хромосомы (Ph-хромосома). Было показано, что ХМЛ — это опухоль, ассоциирующаяся с данной хромосомной аномалией гемопоэтических клеток. По сути, вышеуказанная цитогенетическая аномалия представляет собой $t(9;22)(q34;q11)$. В результате реципрокной транслокации возникает химерный ген *bcr-abl*. Схематично образование этого гена выглядит следующим образом: протоонкоген *abl*, который в норме располагается на 9-й хромосоме, переносится на 22-ю хромосому и прикрепляется к участку *bcr*. С этого химерного гена начинается транскрипция информационной РНК, являющейся матрицей для белка с молекулярной массой 210 килодальтон. Синтезирующийся аномальный белок, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе ХМЛ. Существует точка зрения, что этот аномальный белок влияет на «программированную клеточную смерть» — клеточный апоптоз трансформированных стволовых клеток. Ph-хромосома выявляется у 95% больных ХМЛ.

ХМЛ регистрируется во всем мире, и по частоте распространения среди всех лейкемий ХМЛ занимает третье место (20%). В структуре детских лейкемий ХМЛ составляет 2–5%.

Течение ХМЛ носит прогрессирующий характер. В соответствии с этим выделяют три фазы заболевания: хроническая фаза, фаза акселерации, бластный криз. Каждая из вышеперечисленных фаз имеет определенные клинико-гематологические характеристики.

Хроническая фаза.

1. Начало заболевания в большинстве случаев протекает бессимптомно. Затем появляются жалобы на слабость, субфебрильную температуру, боли в левом подреберье (обусловлены увеличением селезенки).
2. Пролиферация клеток-предшественниц ХМЛ в костном мозге, гиперклеточность костного мозга, повышение содержания клеток миелоидного ряда в костном мозге.
3. Лейкоцитоз периферической крови (до 100 000 и более), наличие всех переходных форм (единичные бластные клетки, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочки, сегменты), увеличение числа базофилов и эозинофилов в периферической крови, тромбоцитоз.
4. Наличие единственной хромосомной аномалии — Ph-хромосомы.
5. Адекватный ответ на стандартную цитостатическую терапию.

Фаза акселерации.

1. Нарастание симптомов специфической интоксикации, персистирующая лихорадка, оссалгии, несмотря на проводимую терапию.
2. Нарастание спленомегалии.
3. Появляется тенденция к тромбоцитопении, нарастанию лейкоцитоза.
4. Количество бластных клеток в периферической крови более 10%, суммарное количество бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови более 30%.
5. Бластные клетки в костном мозге составляют более 12%.
6. Суммарное количество эозинофилов и базофилов в костном мозге более 15%.
7. Появление дополнительных хромосомных поломок (дополнительная Ph-хромосома, трисомия 8-й пары и др.).
8. Необходимость повышения доз цитостатиков для получения эффекта.

Бластный криз.

1. Дальнейшее нарастание симптомов интоксикации, спленомегалии.
2. Появление экстрамедуллярных очагов лейкомиического роста.
3. Количество бластных клеток превышает 30% (появление «лейкемического зияния», характерного для острых лейкомиий).

Бластный криз развивается, как правило, по миелоидному типу, однако возможен и лимфоидный тип (в зависимости от вида бластных клеток).

Каждая из вышеперечисленных фаз ХМЛ имеет свою продолжительность. Хроническая фаза в среднем занимает период от 2 до 5 лет, однако описаны единичные больные, у которых продолжительность этой фазы составляла 8–10 лет. Длительность фазы акселерации и бластного криза составляет в среднем 3–6 месяцев.

Лечение. До начала 1980-х годов для лечения больных ХМЛ использовались *миелосан (бусульфан)* или *гидроксимочевина (литалир, гидреа)*. Их применение позволяет получить полную гематологическую ремиссию у 20–40% пациентов. Достичь же цитогенетическую (исчезновение Ph-хромосомы) и молекулярно-биологическую ремиссию (исчезновение химерного гена *bcr-abl*) при применении этих препаратов невозможно. Ни миелосан, ни гидроксимочевина существенно не удлиняют продолжительность жизни больных и не отодвигают развитие бластного криза.

Аллогенная трансплантация костного мозга сегодня является единственным методом лечения, при котором возможно достичь полного выздоровления. Наилучшим вариантом является аллогенная ТКМ от HLA-феноидентичного родственного донора в течение первого года заболевания (а лучше в течение первых 6 месяцев), в хроническую фазу процесса. При отсутствии у больного родственного донора необходим поиск HLA-идентичного неродственного донора, однако результаты трансплантации костного мозга от неродственного донора хуже, чем от донора-родственника.

Для больных, которым невозможно провести ТКМ, единственным методом лечения является терапия *α-интерфероном (ИФН)* в сочетании с гидроксимочевиной и/или малыми дозами цитозара. Как было показано в рандомизированных многоцентровых исследованиях, наиболее эффективным для терапии ХМЛ и хорошо изученным является препарат рекомбинантного интерферона *α-2β (интрон А, Шеринг-Плау, США)*. Проведение терапии *интроном А* позволяет получить полную клинико-гематологическую ремиссию у 70% больных, а цитогенетическую ремиссию у 30%. Работами зарубежных клиник было показано, что выживаемость больных с ХМЛ коррелирует с достижением цитогенетической ремиссии. Так, 6-летняя выживаемость группы пациентов, у которых была достигнута цитогенетическая ремиссия, составила почти 90%.

Терапия больного в период бластного криза проводится по программам, принятым для лечения острых лейкемий. При развитии бластного криза по миелоидному типу больной должен получать интенсивную терапию, например, по программе BFM для нелимфобластных лейкемий, при развитии лимфоидного варианта бластного криза терапия проводится согласно протоколам лечения ОЛЛ. Необходимо отметить, что бластные кризы ХМЛ отличаются высокой рефрактерностью к проводимой терапии, что и определяет неблагоприятный прогноз у таких больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барышников А. Ю., Кадагидзе З. Г., Махонова Л. А., Тупицин Н. Н. Иммунологический фенотип лейкозной клетки. — М.: Медицина, 1989. — С. 239.
- Bene M. C., Castoldi G, Knapp W. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. — Open Forum: Classification of Acute Leukemias. — Leukemia. — 1995. — Vol. 9. — P. 1783–1786.
- Bennett J. M., Berger R., Catovsky D. D. et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias//Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 30, № 1. — P. 1–15.
- Bennett J. M., Catovsky D. D., Daniel M. T. et al. Proposals for the classification of the acute leukemias: French-American-British Cooperative Group// Br. J. Haematol. — 1976. — Vol. 33. — P. 451–458.
- Bennett J. M., Catovsky D. D., Daniel M. T. et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M₄): a report of the French-American-British Cooperative Group// Ann. Intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 460–462.
- Bennett J. M., Catovsky D. D., Flandrin G. et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations// Br. J. Haematol. — 1981. — Vol. 47. — P. 553–561.
- Bennett J. M., Catovsky D. D., Flandrin G. et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia// Ann. Intern. Med., 1985. — Vol. 103. — P. 620–625.
- Breton-Gorius J., Reyes F., Duhamel G. Megakaryocytes and platelet peroxidase, Identification by ultrastructural demonstration on platelet peroxidase// Blood, 1978. — Vol. 51, № 1. — P. 45.
- Catovsky D., Matutes E., Buccheri V. et al. A classification of acute leukemia for 1990s // Ann. Haematol. — 1991. — Vol. 62, № 1. — P. 16–21.
- Doe K. A., Gryzbae M., Schumacher H. R. A new modified rapid noncarcinogenic myeloperoxidase staining technique using 4-chloro-1-naphthol// Lab. Med. — 1988. — Vol. 19. — P. 374–375.
- Greaves M. F., Janossy G., Peto J., Kay H. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia in children: their relationship to presentation features and prognosis// Br. J. Haematol. — 1981. — Vol. 48. — P. 179–197.
- Groeneveld K., Marveide I. G., Beemd M. W. M. et al. Flow cytometric detection of intracellular antigens for immunophenotyping of normal and malignant leukocytes// Leukemia. — 1996. — Vol. 10. — P. 1383–1389.
- Jones R. J. Biology and treatment of chronic myeloid leukemia// Current opinion in oncology. — 1997. — Vol. 9. — P. 3–7.
- Macintyre E., Flandrin G. Biological classification of acute leukemias: federalization or centralization? — Open Forum: Classification of Acute Leukemias// Leukemia. — 1995. — Vol. 9. — P. 2152–2154.
- Miller D. R., Leikin S., Albo V. et al. Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)// Br. J. Haematol. — 1981. — Vol. 48. — P. 199–206.
- Paietta E. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. — Open Forum: Classification of Acute Leukemias Current Debate// Leukemia. — 1995. — Vol. 9. — P. 2147–2157.
- Pui C.-H. Childhood leukemia// The New England Journal of Medicine. — 1995. — Vol. 15. — P. 1618–1630.

- Pui C.-H., Campana D., Crist W. M.* Toward a clinically useful classification of the acute leukemias. – Open Forum: Classification of Acute Leukemias// Leukemia. – 1995. – Vol. 9. – P. 2154–2157.
- Pui C.-H.* The clinical management of childhood leukemia. Helix, Amgen's Magazine of Biotechnology. – 1997. – Vol. 6. – S. 1 – P. 18–25.
- Pui C.-H., Evans W. E.* Acute lymphoblastic leukemia// The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 9.
- Riehm H., Ebell W., Feickert H. J., Reiter A.* Acute lymphoblastic leukemia// Cancer in Children. – Springer-Verlag, 1992. – P. 85–106.
- Rubnitz J. E., Pui C.-H.* Childhood acute lymphoblastic leukemia// Oncologist. – 1997. – Vol. 2. – P. 374–380.
- Shiffer C. A.* Leukemia// Current opinion in oncology. – 1997. – Vol. 9. – P. 1–2.
- Silverman L. B., Weinstein H. J.* Treatment of childhood leukemia// Current opinion in oncology. – 1997. – Vol. 9. – P. 26–33.
- Stasi R., Taylor C. G., Venditti G. et al.* Contribution of immunophenotypic and genotypic analyses to the diagnosis of acute leukemia// Ann. Hematol. – 1995. – Vol. 71. – P. 13–27.
- Strout M. H., Caligiuri M. A.* Developments in cytogenetics and oncogenes in acute leukemia// Current opinion in oncology. – 1997. – Vol. 9. – P. 8–17.

Глава 7 || ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Опухоли ЦНС занимают первое место по частоте среди солидных злокачественных опухолей у детей, составляя 20% всей онкологической заболеваемости в детском возрасте. Эти опухоли встречаются с частотой 2–2,8 на 100 000 детского населения, занимая второе место среди причин смерти детей с онкологической патологией. Заболевают чаще дети дошкольного возраста: пик заболеваемости приходится на 2–7 лет. Хотя показатель летальности от этих опухолей до настоящего времени превышает показатели летальности при многих злокачественных процессах у детей, современные терапевтические подходы и новейшие достижения в диагностических возможностях, позволяющие рано диагностировать опухоль и точно планировать лечение, позволяют излечить большее количество детей.

Этиология этой группы опухолей в настоящее время неизвестна, хотя существуют данные о предрасположенности больных, например, с болезнью Реклингаузена (нейрофиброматоз), к возникновению у них глиом головного мозга. Известна связь возникновения медуллобластом у детей с синдромом базально-клеточного невуса (поражение кожи, аномалии скелета, кожи, кистей, стоп и аномалии ЦНС). Повышенная заболеваемость опухолями головного мозга отмечается у детей с врожденным иммунодефицитом, у детей с атаксией-телеангиоэктазией.

Часто опухоль головного мозга возникает как вторая опухоль у детей, страдающих острыми лейкозами, гепатоцеллюлярным раком, адренокортикальными опухолями. Все эти данные свидетельствуют о наличии ряда предрасполагающих факторов для развития злокачественных опухолей головного мозга, расшифровать которые и определить их влияние на прогноз предстоит в будущем.

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Согласно международной классификации ВОЗ (1990, второе издание) биологическое поведение опухолей ЦНС определяется (дополнительно к наличию гистологических черт дифференцировки) так на-

зывается степенью злокачественности, или анаплазии: от I (доброкачественная) до IV (злокачественная). К опухолям низкой степени злокачественности принадлежат опухоли I–II степени (Low grade), к высокой степени злокачественности — III–IV степени (High grade).

Первая классификация опухолей головного мозга была предложена в 20-е годы прошлого столетия Bailey и Cushing. Эта классификация основана на гистогенезе тканей головного мозга, и все последующие классификации имеют в своей основе этот принцип.

Гистологическое строение опухолей мозга у детей (табл. 7.1) значительно отличается от взрослых. Менингиомы, шванномы, опухоли гипофиза и метастазы из других органов, которые относительно часто поражают головной мозг взрослых больных, очень редко встречаются в детском возрасте. У детей 70% опухолей составляют глиомы. У взрослых опухоли чаще локализуются супратенториально, поражая преимущественно большие полушария.

Таблица 7.1

Гистологическая классификация опухолей головного мозга

Глиомы	Астроцитома Эпендимома Олигодендроглиома Глиобластома Смешанная глиома
Нейроэктодермальные опухоли	Медуллобластома ПНЕТ
Нейринома	Глиома зрительного нерва
Пинеальные опухоли	Пинеобластома Пинеоцитомы
Герминогенные опухоли	Герминома Тератома: – дифференцированная; – недифференцированная
Краниофарингиома	

У детей до 1 года доминируют супратенториальные опухоли, и это главным образом глиомы низкой степени злокачественности, ПНЕТ (опухоли из примитивной нейроэктодермы), опухоли сосудистых сплетений, тератомы и менингиомы.

Опухоли головного мозга, диагностируемые у детей первых лет жизни, имеют центральное расположение, т. е. поражают чаще третий желудочек, гипоталамус, хиазму зрительных нервов, средний мозг, мост, мозжечок и четвертый желудочек. Несмотря на то что объем

вещества мозга задней черепной ямки составляет лишь десятую часть от всего объема головного мозга, более половины всех злокачественных опухолей головного мозга у детей старше 1 года составляют опухоли именно задней черепной ямки. Это главным образом — медуллобластомы, мозжечковые астроцитомы, глиомы ствола головного мозга и эпендимомы четвертого желудочка.

Супратенториальные опухоли у детей представлены астроцитомами, возникающими во фронтальной, темпоральной и париетальной областях мозга, эпендимомы боковых желудочков и краниофарингиомами (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Классификация опухолей ЦНС по локализации первичной опухоли

Супратенториальные	
Церебральная астроцитома	Фронтальная Височная Париетальная
Эпендимома боковых желудочков Краниофарингиома	
ПНЕТ Папиллома сосудистых сплетений	Особенно у детей младше 1 года
Менингиома Тератома	
Инфратенториальные	
Астроцитома Медуллобластома Глиома ствола мозга Эпендимома 4 желудочка	
Интраспинальные	
Нейробластома Саркома Лимфома	Экстрадуральные
Нейрофиброматоз Дермоидные опухоли Липома	Интрадуральные
Астроцитома	Интрамедуллярные

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вообще говоря, любая опухоль головного мозга имеет злокачественное поведение независимо от ее гистологической природы, поскольку рост ее происходит в ограниченном объеме, и независимо от

гистологической природы опухоли клиническая картина всех опухолей мозга определяется, главным образом, локализацией опухолевого роста, возрастом и преморбидным уровнем развития больного ребенка.

Опухоли ЦНС могут вызывать неврологические расстройства путем непосредственной инфильтрации или сдавления нормальных структур, либо опосредованно, вызывая обструкцию ликворопроводящих путей.

Фактором, определяющим доминирующие симптомы у детей с опухолями головного мозга, является повышенное внутричерепное давление, в следствие чего возникает классическая триада — утренняя головная боль, рвота и сонливость. Тяжелая, рецидивирующая головная боль редко возникает у детей, но тем более важно обращать внимание на эту жалобу. Судороги — второй по частоте симптом после головной боли, особенно у детей с супратенториальными опухолями. Примерно у четверти таких больных судороги являются первой манифестацией опухоли. Иногда эти дети стремятся наклонять голову в одну сторону. Вовлечение в процесс мозжечка может вызывать атаксию, нистагм и другие мозжечковые расстройства. При поражении ствола головного мозга отмечаются бульбарные расстройства (дизартрия, парезы и параличи черепно-мозговых нервов). Гемипарез противоположной стороны, возникающий вследствие сдавления кортикоспинальных проводящих путей, является одним из частых симптомов. Нарушения зрения — снижение остроты его, двоение и ряд других глазных симптомов — являются поводом для тщательного обследования ребенка. У детей до года возможно быстрое или медленное развитие макроцефалии с выбуханием большого родничка. В случае диссеминации опухоли по спинномозговому каналу могут появляться боли в спине, дисфункция тазовых органов.

В настоящее время с введением в практику современных методов диагностики возможно достаточно раннее выявление опухоли при условии своевременного направления ребенка с неврологической симптоматикой на КТ и МРТ.

ДИАГНОСТИКА

Помимо рутинных клинических обследований, включая осмотр окулиста, таким детям обязательно должны быть проведены КТ и МРТ с контрастированием головного и спинного мозга. Особенно при локализации опухоли в задней черепной ямке МРТ крайне информативна, поскольку этот метод имеет большую разрешающую способность. Эти исследования с успехом заменили инвазивные процедуры — артериальную ангиографию или воздушную вентрикулографию (рис. 7.1).

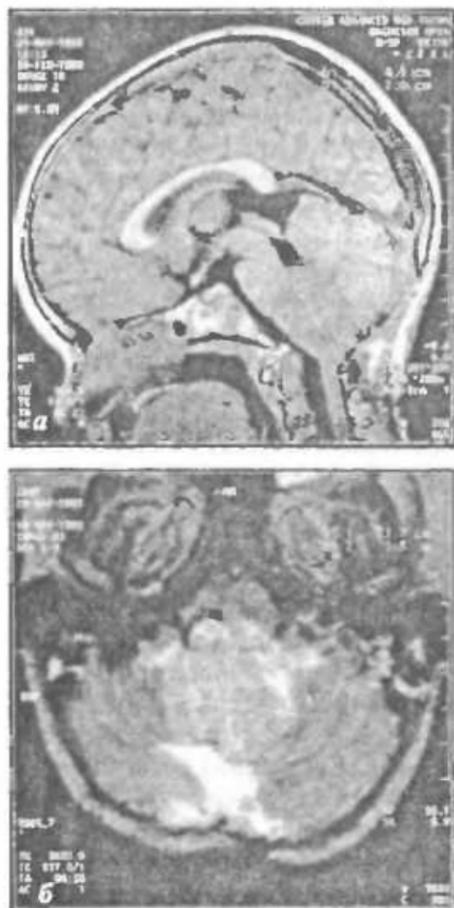


Рис. 7.1. МРТ. Опухоль ствола
головного мозга
(в 2 проекциях)

Гистологическая верификация опухоли необходима, но порой затруднена из-за технических трудностей, связанных с локализацией опухоли, вовлекающей в процесс жизненно важные структуры. В настоящее время с постепенным вхождением в практику нейрохирургов нового высокотехнологичного метода оперативного вмешательства — стереотаксической хирургии — становится возможным производить биопсии опухоли практически любой локализации. Иногда в связи со значительным увеличением внутричерепного давления первым шагом является операция шунтирования, что значительно улучшает неврологический статус больного.

Исследование спинно-мозговой жидкости даст информацию о возможном экстракраниальном распространении злокачественного процесса. В редких случаях распространения опухоли за пределы ЦНС (например, при наличии медуллобластомы) необходимо проведение дополнительных диагностических мероприятий, таких как ОСТ, рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости, миелограмма.

ЛЕЧЕНИЕ

Прогноз заболевания в очень большой степени зависит от полноты удаления опухоли, что особенно справедливо в отношении высокозлокачественных опухолей, таких как злокачественные астроцитомы, медуллобластомы и ПНЕТ. Однако очень часто радикальная операция сопряжена со значительным повреждением нормальной структуры мозга, что в последующем крайне негативно отражается на неврологическом и психическом статусе выживших больных. Зарубеж-

ные исследования последних лет убедительно показали, что неврологический статус больных, леченных по поводу опухолей задней черепной ямки, в очень большой степени зависит от того объема разрушений мозговой ткани, который возник не только в результате роста самой опухоли, но и вследствие оперативного вмешательства. Поэтому в идеале оперировать таких детей должен детский нейрохирург, имеющий достаточный опыт в лечении этих больных.

В последние годы лучевая терапия прочно вошла в практику стандартного лечения опухолей ЦНС, и ей принадлежит ведущая роль среди консервативных методов лечения этой патологии. Объем облучения (кранио-спинальное или локальное) и дозы зависят от природы опухоли и ее локализации (см. раздел ЛТ). В связи с неудовлетворительными результатами лечения глиом высокой степени злокачественности и иноперабельных медуллобластом в последнее время большой интерес представляют попытки использования полихимиотерапии при различных опухолях головного мозга, порой с существенным успехом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Астроцитомы. Астроцитомы подразделяются на две большие группы: низкой (low grade) и высокой (high grade) степени злокачественности.

Глиомы низкой степени злокачественности (low grade). Более половины глиом у детей гистологически доброкачественны. Low grade (т. е. пилоцитарные и фибриллярные) астроцитомы имеют плеоморфное строение, иногда содержат звездчатые структуры, гигантские клетки и микрокисты. В них наблюдается эпителиальная пролиферация с низкой митотической активностью (рис. 7.2).

Прогноз у этих детей зависит от локализации опухоли и ее резектабельности. Большинство из этих опухолей могут быть радикально удалены. В этих случаях лечение ограничивается операцией. Если радикальная операция невозможна или после операции имеется остаточная опухоль, то вопрос о дальнейшем лечении должен решаться при учете таких факторов, как возраст ребенка, морфологическое строение и объем резидуальной опухоли. Поскольку эти опухоли имеют низкую скорость роста, большинство исследователей придерживаются практики «wait and see», т. е. динамического наблюдения с регулярными КТ и МРТ, и приступают к повторному лечению таких детей только в случае прогрессирования опухоли. При невозможности оперативного удаления опухоли показана лучевая терапия на область опухоли в дозе 45–50 Гр. Относительно ХТ при астроцитоммах низкой степени злокачественности единого мнения не существует.

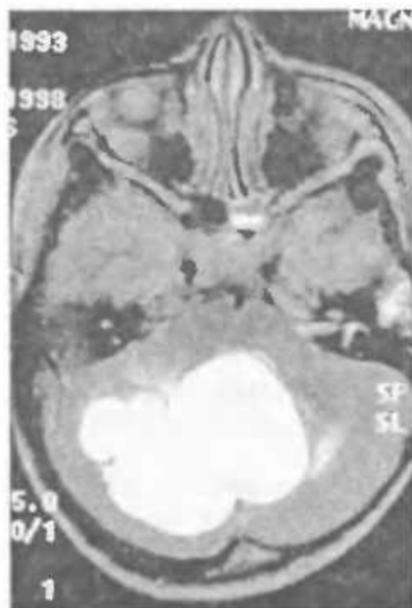


Рис. 7.2. КТ. Астроцитома мозжечка

В настоящее время в ряде зарубежных клиник проходят рандомизированные исследования по применению ХТ у таких больных.

Выбор лечебной тактики у ряда больных достаточно труден, особенно при опухолях, возникающих из диэнцефальной области у детей в возрасте до 3 лет, поскольку основной метод лечения — лучевая терапия — в этом возрасте не применяется из-за тяжелых неврологических и эндокринологических последствий лечения в этой возрастной группе.

Таламические/гипоталамические/(диэнцефальные) глиомы. Чаще всего это доброкачественные опухоли (наиболее часто это пилоцитарные астроцитомы). К моменту диагностики эти опухоли, как правило, вовлекают диэнцефалон, зрительные нервы и зрительный тракт на всем протяжении, вызывая прогрессивное ухудшение зрения и проптоз

наряду с симптомами повышенного внутричерепного давления. Локализация опухоли в гипоталамусе вызывает поведенческие проблемы у ребенка. Распространение в гипофизарную область может вызвать преждевременное половое созревание или вторичный гипопитуаризм. Обтурация отверстия Монро ведет к гидроцефалии. Чаще эти опухоли встречаются у детей младше 3 лет.

Глиомы зрительного нерва — это чаще всего low grade пилоцитарные и иногда фибриллярные астроцитомы. Они составляют примерно 5% всех неоплазм ЦНС у детей. Более 75% опухолей, поражающих зрительные нервы, встречается в течение первого десятилетия жизни, тогда как поражение хиазмы более часто регистрируется у старших детей.

Приблизительно 20% детей с глиомами хиазмы зрительных нервов страдают нейрофиброматозом, и ряд исследователей утверждает, что прогноз у таких детей благоприятнее, чем у больных без нейрофиброматоза. Течение интракраниально расположенных опухолей более агрессивно, чем глиом, располагающихся интраорбитально. Хирургическое удаление интраорбитальных опухолей часто может быть тотальным, и в этих случаях рекомендуется резецировать зрительный нерв на максимально возможном расстоянии (вплоть до хиазмы) с целью снижения риска рецидива. Опухоли хиазмы радикально

удалить практически невозможно, но операция — биопсия — необходима у таких больных с целью дифференциальной диагностики, и иногда частичная резекция улучшает неврологический статус этих пациентов.

При прогрессировании опухоли у детей старше 5 лет показана локальная лучевая терапия в дозе 55 Гр. Лучевая терапия способствует, по крайней мере, стабилизации процесса в течение 5 лет, хотя часто возникают поздние рецидивы заболевания.

При возникновении рецидива химиотерапия является альтернативой лучевой терапии. У детей младшего возраста хорошо зарекомендовала себя комбинация винкристина и дактиномицина с достижением 90% выживаемости больных в течение 6 лет после рецидива [Packer, 1988]. Это особенно важно, поскольку применение ХТ дает возможность отложить проведение облучения у маленьких детей. Ряд работ свидетельствует о высокой эффективности карбоплатина при этом виде опухолей, как, впрочем, при большинстве глиом низкой степени злокачественности.

У старших детей прогноз несколько лучше, чем у малышей, и общая выживаемость составляет около 70%. Цифры выживаемости больных колеблются от 40% при интракраниальной локализации до 100% у больных с интраорбитальными опухолями.

Астроцитомы высокой степени злокачественности, или *анапластические глиомы*, составляют 5–10% опухолей головного мозга, и у детей эти опухоли имеют более благоприятное течение по сравнению с аналогичными процессами у взрослых. Самые частые злокачественные глиомы — это анапластическая астроцитома и мультиформная глиобластома. Они характеризуются наличием характерных «злокачественных» черт, таких как высокая клеточность, клеточная и ядерная атипия, высокая митотическая активность, наличие некроза, пролиферация эндотелия и прочие черты анаплазии. Клинически эти опухоли очень агрессивны и способны не только к инвазивному интракраниальному росту, обсеменению спинномозгового канала, но и к распространению за пределы ЦНС, метастазируя в легкие, лимфатические узлы, печень, кости, что, впрочем, встречается гораздо чаще у взрослых больных. Прогноз у таких больных зависит от полноты резекции опухоли, хотя тотальное удаление их вряд ли возможно из-за инфильтрирующего роста.

Радикальное удаление возможно при локализации опухоли в лобной или затылочной долях головного мозга. Послеоперационное локальное облучение этих опухолей в дозе 50–60 Гр является стандартным подходом в большинстве клиник мира. Применение облучения улучшает выживаемость таких больных до 30%.

Роль ХТ в лечении этих опухолей остается спорным вопросом. Обнадешивающие результаты получены в США при использовании адьювантной полихимиотерапии с использованием ломустина

и винкристина [Packer, 1992]. У взрослых больных получены хорошие результаты при использовании комбинации CCNU, прокарбазина и винкристина в лечении глиом III степени злокачественности [Kyritsis, 1993]. Общая 5-летняя выживаемость для low grade астроцитом составляет около 60%, для high grade — лишь 25%.

Мозжечковые астроцитомы — это индолентные опухоли, которые встречаются в двух гистологических подтипах: ювенильная пилоидная опухоль с продолговатыми однополярными клетками и фибриллярными структурами и диффузная низкодифференцированная опухоль. Опухоли могут содержать кисты и, как правило, резектабельны. Редко эти опухоли могут распространяться за пределы черепа с диссеминацией по спинномозговому каналу. Описана возможность поздней злокачественной трансформации этих опухолей. В случае невозможности радикальной операции после частичной резекции опухоли оправдано проведение локальной лучевой терапии в дозе 55 Гр.

Анапластические глиомы задней черепной ямки лечатся аналогично глиомам кортикальной локализации, однако в связи с их способностью обсеменять спинномозговой канал эти дети в послеоперационном периоде должны получать краниоспинальное облучение с локальным увеличением дозы, как это применяется при лечении медуллобластом. Адьювантная химиотерапия, аналогичная той, что используется при лечении супратенториальных глиом, также используется в лечении этих больных. Общая 10-летняя выживаемость после тотального удаления опухоли составляет около 90%, в случае неполного удаления опухоли выживаемость составляет от 67 до 80%.

Медуллобластома, или ПНЕТ. Медуллобластома — самая частая инфратенториальная опухоль с типичной локализацией по средней линии мозжечка. Располагаясь супратенториально, эта опухоль носит название ПНЕТ. Пик диагностики этих опухолей отмечается в возрасте 5 лет.

Эти опухоли принадлежат к семейству мелко-круглоклеточных опухолей и имеют идентичное морфологическое строение. Опухоли содержат невральные структуры различной степени дифференцировки с образованием розеток и звездчатых структур. Десмопластическая подгруппа содержит участки соединительной ткани с гнездами злокачественных клеток. Этот тип наиболее благоприятен в прогностическом плане, поскольку эти опухоли локализуются поверхностно и чаще всего легко удаляются. Они высокозлокачественные и имеют свойство рано и быстро обсеменять спинномозговой канал. Поэтому в спектр обязательного первичного обследования этих больных должно входить МРТ сканирование всей ЦНС с контрастным веществом (гадолинием) (рис. 7.3) и исследование спинномозговой жидкости. Среди всех злокачественных неоплазм ЦНС медуллобластома обладает самой высокой способностью, хотя редко, к метастазированию за пределы ЦНС, например, в костный мозг, кости скеле-

та, легкие, печень и лимфатические узлы. Даже в случае, казалось бы, радикального удаления первичной опухоли морфологическое исследование часто свидетельствует о микроскопически нерадикальном вмешательстве. Поэтому в любом случае лечение таких больных не ограничивается операцией. В лечебный комплекс таких больных обязательно входят лучевая и химиотерапия.

Медуллобластома — самая чувствительная опухоль ЦНС к химиолучевому лечению. В лечении этой опухоли является стандартным проведение краниоспинального облучения в дозе 34–35 Гр и дополнительно на заднюю черепную ямку — 20 Гр до суммарной очаговой дозы 55 Гр (см. *Луговая терапия*). Для маленьких детей дозы ЛТ могут быть уменьшены (поскольку высокие дозы облучения вызывают неблагоприятные отдаленные последствия), что, соответственно, достоверно повышает риск возникновения рецидива. При проведении кранио-спинального облучения радиолог должен избегать перекрытия полей облучения черепа и позвоночника из-за опасности возникновения лучевого миелита. Детям до 3 лет лучевая терапия не показана в связи с резко негативными последствиями краниального облучения в этом возрасте. Поэтому в раннем детском возрасте проводится только полихимиотерапия либо в послеоперационном периоде, либо при невозможности операции — как единственный метод противоопухолевой терапии. Сообщения последних лет свидетельствуют об успешном применении у маленьких больных комбинаций винкристина, CCNU и стероидов. Принятые в разных странах протоколы лечения включают различные комбинации химиопрепаратов. Протокол CCSG (США) предусматривает применение комбинации винкристина, ломустина и цис-платина. Протокол международного общества детских онкологов (SIOP) использует комбинацию винкристина, карбоплатина, этопозида и циклофосфана.

Как было показано в последние годы, эффективное использование химиотерапии, возможно, позволит снизить лучевые нагрузки у детей с медуллобластомой.

При медуллобластоме отрицательными факторами прогноза являются возраст ребенка младше 5 лет, мужской пол, нерадикальное удаление опухоли, вовлечение в процесс ствола, экстракраниальное распространение, недесмопластический тип гистологии. 5-летняя выживаемость составляет 36–60% [Evans, 1990].



Рис. 7.3. Медуллобластома

Эпендимома. Эта опухоль, возникающая из внутренней выстилки желудочков мозга или выстилки центрального канала, составляет приблизительно 5–10% опухолей ЦНС. У детей $\frac{2}{3}$ этих опухолей локализуется в задней черепной ямке. Более половины больных — дети в возрасте до 5 лет. Примерно 10% всех эпендимом возникает в спинном мозге, но в этих случаях опухоль редко поражает детей моложе 12 лет.

Как и медуллобластома, эпендимома может инфильтрировать ствол головного мозга и обсеменять спинномозговой канал, что значительно ухудшает прогноз, но чаще эти опухоли имеют тенденцию к дифференцировке и имеют более доброкачественный характер. Радикальное ее удаление всегда очень трудно, хотя это является краеугольным камнем в лечении этих больных. Терапевтические подходы аналогичны с медуллобластомой, хотя при супратенториальном расположении опухоли в случае ее полного удаления и благоприятной гистологии спинальное облучение можно исключить. Среди химиотерапевтических агентов, применяемых в лечении эпендимом, наиболее активны препараты платины. 5-летняя выживаемость этих больных составляет 40%. Наилучший прогноз имеют дети со спинальной локализацией опухоли, особенно в конском хвосте.

Глиомы ствола головного мозга. Эти опухоли составляют 10–20% всех опухолей ЦНС у детей. Эти опухоли инфильтрируют и сдавливают ствол головного мозга, вызывая множественные парезы черепно-мозговых нервов, т. е. благодаря анатомическому расположению эти опухоли сравнительно рано манифестируют. Чаще всего они локализируются в мосте. По гистологическому строению они могут принадлежать как к низкой, так и к высокой степени злокачественности. Тип роста (экзофитный или инфильтративный) значительно влияет на прогноз. Прогноз при экзофитно растущей опухоли, имеющей низкую степень злокачественности, может составлять 20%, тогда как инфильтративные высокозлокачественные глиомы практически инкурабельны. Эти опухоли диагностируются посредством КТ и МРТ с высокой степенью достоверности, поэтому чрезвычайно опасная процедура биопсии опухоли этой локализации может не проводиться. Исключение составляют экзофитно растущие опухоли, когда возможно их удаление, что существенно улучшает прогноз у таких больных.

Лечение таких больных включает локальное облучение в дозе 55 Гр с заметным улучшением неврологического статуса этих больных, однако более чем в 30% случаев отмечается рецидив заболевания в среднем через 6 месяцев от начала терапии. В настоящее время в США и Великобритании проводятся исследования эффективности гиперфракционного облучения и использования агрессивных схем полихимиотерапии в связи с крайне неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. Попытки улучшить ситуацию использованием

дополнительной химиотерапии пока не привели к значительным успехам, однако обнадеживающие результаты получены в США при использовании препаратов платины.

Пинеальные опухоли. Опухоли пинеальной области объединяют опухоли разного гистогенеза, но описываются, как правило, вместе из-за их локализации. Частота поражения этой области составляет 0,4–2% всех опухолей ЦНС у детей. Три основные группы опухолей встречаются в этой области: собственно пинеальные опухоли (пинеалобластома и пинеоцитомы), составляющие 17%, герминогенные опухоли, диагностируемые в 40–65% случаев, и глиальные опухоли, встречающиеся в 15% случаев опухолей этой локализации. Паренхиматозные пинеальные опухоли чаще встречаются у детей первого десятилетия жизни, герминогенные опухоли чаще диагностируются у подростков, преимущественно мальчиков. Астроцитомы этой локализации имеют два возрастных пика: 2–6 лет и период с 12 до 18 лет.

Пинеалобластома — эмбриональная опухоль ткани эпифиза. Это высокозлокачественная опухоль. Ее гистологические характеристики сходны с ПНЕТ и медуллобластомой. Ее биологическое поведение сходно с медуллобластомой, т. е. ей свойственно рано обсеменять спинно-мозговой канал и распространяться за пределы ЦНС. Кости, легкие и лимфатические узлы — самые частые места метастазирования.

Герминогенные опухоли возникают в головном мозге вследствие патологической миграции герминогенных клеток в период эмбрионального развития. Гистологически эта разнородная группа, включающая герминомы, опухоли эндодермального синуса, эмбриональный рак, хориокарциномы, смешанно-клеточные герминогенные опухоли и тератокарциномы, практически неотличима от герминогенных опухолей «классической» локализации. При подозрении на герминогенную опухоль необходимо определять уровень альфа-фетопротеина (АФП) и человеческого бета-хорионического гонадотропина (ХГТ) в ликворе и сыворотке крови. Повышенный уровень АФП и ХГТ выявляется при эмбрионально-клеточных карциномах или смешанно-клеточных герминогенных опухолях. Повышенное содержание только ХГТ характерно для хориокарцином. Хотя герминомы чаще негативны по отношению к этим маркерам, однако в ряде работ подчеркивается, что $\frac{1}{3}$ больных с герминомами имеет повышенный уровень ХГТ, правда, его уровень значительно ниже, чем у больных с хориокарциномой. У всех больных с негерминогенными опухолями пинеальной области эти маркеры опухолей не определяются. Эти опухоли (особенно хориокарциномы и опухоли желточного мешка) имеют вид больших инфильтрирующих образований, которые рано диссеминируют по спинномозговому каналу и в 10% случаев метастазируют за пределы ЦНС (в кости, легкие, лимфатические узлы).

Поскольку гистологический тип пинеальной опухоли имеет прогностическое значение, необходима верификация диагноза, если это

возможно. Герминомы и астроцитомы (как правило, low grade) имеют лучший ответ на терапию и лучший прогноз. Тератомы и истинно пинеальные опухоли имеют менее благоприятный исход. Худший прогноз имеют больные с негерминомными герминогенными опухолями, которые характеризуются быстрым прогрессированием, приводящим больного к смерти в течение года с момента диагноза.

Лучевая терапия — главный метод лечения пинеальных опухолей. Стандартный подход к герминогенным опухолям и пинеобластомам — краниоспинальное облучение с локальным увеличением дозы (как при медуллобластомах). Эта группа опухолей имеет высокую чувствительность к ЛТ.

При невозможности гистологической верификации опухоли этой области и отрицательных маркерах герминогенных опухолей как терапия выбора применяется лучевая терапия *ex juvantibus*: локальное облучение в дозе 20 Гр и при положительной динамике (что будет свидетельствовать о злокачественном характере опухоли) — расширение поля облучения до краниоспинального облучения. При отсутствии ответа на лучевую терапию рекомендуется только локальное облучение с последующей попыткой диагностической операции.

Отсутствие гемато-энцефалического барьера в пинеальной области и успех, достигнутый в лечении герминогенных опухолей за пределами ЦНС, привели к тому, что использование классических схем ХТ, включающих препараты платины, винбластин, VP-16 и блеомицин, дает возможность достичь у 90% больных полной или частичной ремиссии. Пинеальные паренхиматозные опухоли чувствительны к препаратам платины и нитрозомочевине. Пинеоцитомы и глиомы этой локализации лечатся по схемам, используемым для аналогичных опухолей других локализаций.

Краниофарингиомы составляют 6–9% всех опухолей ЦНС у детей, средний возраст которых к моменту диагноза 8 лет. Чаще всего эти опухоли локализируются в супраселлярной области, вовлекая гипоталамус, но могут возникать и внутри турецкого седла.

Это довольно медленно растущие опухоли, гистологически — низкой степени злокачественности, часто содержат кисты. Редко описывается злокачественное поведение краниофарингиом с инфильтрацией окружающих нормальных структур. При обследовании в ряде случаев выявляются кальцификаты в опухоли. В клинической картине у 90% больных наряду с типичными симптомами повышенного ВЧД доминирует нейроэндокринный дефицит: у большинства больных отмечается недостаток гормона роста и антидиуретического гормона. У 50–90% больных отмечается нарушение полей зрения.

Прогноз у таких больных во многом зависит от полноты резекции опухоли. При невозможности радикального удаления методом выбора может быть аспирация содержимого кист, но нужно иметь в виду, что больные с нерадикально удаленной опухолью в 75% случаев име-

ют рецидив заболевания в течение первых 2–5 лет. ЛТ может снизить частоту возникновения рецидивов у больных с неполным удалением опухоли или после дренирования кист. Обычно применяется локальное облучение в дозе 50–55 Гр, что, по данным японских ученых, может обеспечить уровень излечения до 80%. Роль ХТ у больных с краниофарингиомами неясна в связи с очень немногочисленными опубликованными данными.

Менингиомы. Эти опухоли редко встречаются у детей младшего возраста, более часто они поражают подростков-мальчиков. Обычно они локализируются супратенториально, поражая большие полушария и боковые желудочки. Множественные менингиомы могут встречаться у больных с болезнью Реклингаузена. Благодаря их расположению эти опухоли обычно резектабельны, поэтому в последующем лечении не нуждаются.

Опухоли сосудистых сплетений составляют 2–3% всех опухолей головного мозга у детей. У детей до 1 года эти опухоли встречаются в 10–20% случаев. До 85% хориоидных опухолей локализуется в боковых желудочках, от 10 до 50% — в четвертом желудочке и лишь 5–10% — в третьем желудочке. Чаще всего эти опухоли возникают как функционирующие внутрижелудочковые папилломы, секретирующие спинно-мозговую жидкость. Опухоли сосудистых сплетений довольно медленно растут и благодаря их интравентрикулярной локализации часто достигают большого размера (весом до 70 г) к моменту их выявления. В 5% случаев опухоли могут быть билатеральными.

Карцинома сосудистых сплетений — более агрессивная опухоль, составляющая 10–20% всех опухолей сосудистых сплетений. Эта опухоль характеризуется чертами, свойственными анапластическим опухолям, и имеет склонность к диффузному агрессивному экстракраниальному распространению. Хотя и папилломы сосудистых сплетений могут распространяться за пределы черепа, но их депозиты имеют доброкачественный характер и, как правило, бессимптомны.

Главный метод лечения этих опухолей — оперативный. Полное удаление опухоли возможно у 75–100% больных с папилломами, что обеспечивает их излечение. Больным с папилломами сосудистых сплетений не показаны другие методы лечения. В случае рецидива опухоли возможно повторное оперативное вмешательство.

Больные с карциномой сосудистых сплетений после оперативного удаления опухоли должны получать ЛТ, хотя главный прогностический фактор у таких больных — полнота резекции опухоли.

На небольших контингентах больных был показан положительный эффект от использования преоперативной ХТ, состоящей из ифосфамида, карбоплатины и VP-16, с целью уменьшения степени васкуляризации опухоли.

ОПУХОЛИ СПИННОГО МОЗГА

Эти опухоли встречаются значительно реже, чем опухоли головного мозга. Клинические проявления заболевания зависят от уровня поражения и скорости роста опухоли. Двигательные расстройства, хромота, другие аномалии походки, боли в спине — симптомы, характерные для этих опухолей. Локализация опухоли в сакральных сегментах вызывает дисфункции мочевого пузыря и кишечника.

Лимфомы и нейробластомы, иногда возникающие в спинно-мозговом канале, лечатся по соответствующим программам. Примерно 80–90% первичных опухолей спинного мозга составляют глиомы. Реже встречаются эпендимомы и ПНЕТ. Приблизительно половина глиом принадлежит к низкой степени злокачественности, и наилучшее лечение их в настоящее время неизвестно. Изучаются два подхода: широкая резекция или менее агрессивная операционная тактика с последующим локальным облучением. Локальное облучение показано детям с быстрым прогрессированием опухоли и ухудшением неврологической симптоматики. Анапластические глиомы спинного мозга имеют худший прогноз в связи с быстрой диссеминацией по спинно-мозговому каналу уже в дебюте заболевания. В лечении этих больных используется краниоспинальное облучение и адьювантная полихимиотерапия (винкристин, ломустин, препараты платины).

Прогноз у детей с опухолями ЦНС определяется в первую очередь степенью радикальности удаления опухоли, ее гистологической структурой и адекватностью послеоперационного лечения (объем и доза лучевой терапии, химиотерапия). В последнее время в лечебную программу высокозлокачественных опухолей головного мозга, таких как медуллобластома и ПНЕТ, глиомы высокой степени злокачественности, пинеобластома, стали вводиться режимы мегадозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток.

Тщательное наблюдение за больными с опухолями ЦНС должно включать помимо регулярных неврологических осмотров ряд инструментальных обследований. Кратность необходимых обследований (КТ, МРТ, исследование спинномозговой жидкости и пр.) зависит от вида опухоли и степени первоначального распространения. Раннее выявление рецидива заболевания посредством КТ или МРТ (до развития клинических симптомов) дает возможность своевременного возобновления специфической терапии. К сожалению, многие излеченные от опухолей головного мозга дети имеют в последующем интеллектуальные, эндокринные и неврологические проблемы как следствие самой опухоли, так и тех лечебных воздействий, которые использовались у ребенка. Поэтому помимо онколога этих детей должны наблюдать эндокринолог, невропатолог, психолог или психиатр.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allen J. C., Siffert J. Contemporary chemotherapy issues for children with brainstem gliomas// *Ped. Neurosurgery*.— 1996.— Vol. 24.— P. 98–102.
- Bailey P., Cushing H. A classification of tumors of the glioma group.— Philadelphia: J. B. Lippincott, 1926.
- Black P. M. Brain tumors// *NEJM*.— 1994.— Vol. 324, № 21.— P. 1471–1564; Vol. 331, № 22.— P. 1500–1507.
- Brainstem gliomas in children// *Ped. Neurosurgery*.— 1996.— Vol. 24.— P. 185–192.
- Heideman R. L., Kuttech J. et al. Supratentorial malignant gliomas in childhood// *Cancer*.— 1997.— Vol. 80, № 3.— P. 497–504.
- Heideman R. L., Packer P. J., Abbeight L. A. et al. Tumors of the central nervous system// *Principles and practice of pediatric oncology*/ Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack.— Philadelphia.— 1997.— P. 633–697.
- Kleinhuus P., Buser P. C., Scheithauer B. W. Histological typing of tumors of the central nervous system.— World Health Organisation (2 ed.).— Berlin, 1993.
- Kleinhuus P., Buser P. C., Scheithauer B. W. The new WHO classification of brain tumors// *Brain Pathol*.— 1993.— Vol. 3.— P. 225.
- Kortmann R. D., Timmermann B., Becker G. et al. Advances in treatment techniques and time/dose schedules in external radiation therapy of brain tumors in childhood// *Klin. Paediatr*.— 1998.— Vol. 210.— P. 220–226.
- Kun L. E., Konvar E. N., Sanford R. A. et al. Ependymoma in children// *Ped. Neurosurgery*.— 1988.— Vol. 14.
- Needle M. N., Goldwein J. W., Grass J. et al. Adjuvant chemotherapy for treatment of intracranial ependymoma of childhood// *Cancer*.— 1997.— Vol. 80.— P. 341–347.
- Packer R. J., Finly J. Chemotherapy for childhood medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors// *The Oncologist*.— 1996.— Vol. 1.— P. 381–393.
- Packer R. J., Sutton L. N. et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma// *J. Neurosurgery*.— 1991.— Vol. 74.— P. 433–440.
- Packer R. J., Sutton L. N., Elterman R. et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristin chemotherapy// *J. Neurosurgery*.— 1994.— Vol. 81.— P. 690–698.
- Souweidane M. M., Hoffman H. J. Current treatment of thalamic gliomas in children// *J. Neuro-Oncology*.— 1996.— Vol. 28.— P. 157–166.

К злокачественным лимфомам относятся болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и большая разнородная группа заболеваний, объединенных названием неходжкинские лимфомы.

БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

В 1832 г. английский патологоанатом сэр Томас Ходжкин опубликовал описание 7 случаев первичной опухоли лимфатических узлов и селезенки. Затем гистологическая картина болезни Ходжкина (БХ) была подробно описана Карлом Штернбергом в 1898 г. и Дороти Рид в 1902 г. В России первое описание гистологической картины этого заболевания было сделано С. Я. Березовским еще раньше, в 1890 г.

Заболеваемость лимфогранулематозом в детском возрасте составляет 0,7–0,8 случаев на 100 000 детского населения, что гораздо ниже частоты этого заболевания у взрослых. Мальчики заболевают чаще, чем девочки, причем в возрастной группе до 10 лет преобладание мальчиков особенно значительно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание чаще всего начинается с поражения периферических лимфатических узлов. Приблизительно у 90% больных отмечается поражение лимфатических узлов на шее (шейных и надключичных). В типичных случаях пораженные лимфатические узлы безболезненны, плотно-эластичны по консистенции, их увеличение может регистрироваться долгое время, в течение нескольких недель, и часто размеры их могут изменяться. Шейная лимфаденопатия — явление довольно частое в детском возрасте, она сопровождает многие воспалительные процессы носо- и ротоглотки, но, как правило, при воспалительных процессах чаще вовлекаются верхнешейные и подчелюстные лимфатические узлы. Поражение нижнешейных и особенно надключичных

Таблица 8.1

Дифференциальный диагноз неспецифического лимфаденита и лимфогранулематоза

Признак	Неспецифический лимфаденит	Лимфогранулематоз	
Анамнез	Воспалительные заболевания носо- и ротоглотки, полости рта	Среди полного здоровья	
Клинические характеристики	Увеличение верхнешейных и подчелюстных лимфоузлов. Болезненные, плотно-эластичной консистенции, часто спаянные с гиперемированной кожей	Конгломерат лимфоузлов, цепочка лимфоузлов, спускающаяся в надключичную область. Безболезненные, плотные лимфоузлы, окруженные отеочной межуточной тканью	
Общие симптомы (не обязательно)	Повышение температуры	Лихорадка, ночные поты, потеря веса	
Динамика на лечение	Антибиотики	Положительный эффект: уменьшение болезненности и размеров лимфоузлов	Незначительное уменьшение размеров лимфоузлов или отсутствие динамики
	УВЧ	Разрешение воспалительного процесса	Рост конгломерата

лимфатических узлов более подозрительно в плане лимфогранулематоза. Некоторые дифференциально-диагностические признаки неспецифического лимфаденита и лимфогранулематоза представлены в таблице 8.1. Подмышечные лимфоузлы вовлекаются в процесс приблизительно у 20% больных, паховые — в менее 5% случаев. Примерно у 60% больных (особенно старшего возраста) поражаются медиастинальные лимфатические узлы, иногда с возникновением плеврита (рис. 8.1). При массивном поражении лимфатических узлов средостения в процесс могут вовлекаться перикард, плевра, грудная стенка, ткань легкого. Поддиафрагмальные лимфатические узлы поражаются реже, и при их вовлечении в процесс особых жалоб больные не предъявляют.

Диагноз БХ основывается на обнаружении причудливых многоядерных гигантских клеток, так



Рис. 8.1. Рентгенограмма. Поражение медиастинальных лимфатических узлов

называемых клеток Березовского—Штернберга (Б-Ш, в зарубежной литературе — Рид—Штернберга) или их одноядерного варианта — клеток Ходжкина (Х), окруженных реактивной воспалительной клеточной реакцией, состоящей из лимфоцитов, гистиоцитов, гранулоцитов, эозинофилов, плазматических клеток и клеток стромы [Kaplan, 1980]. Природа клеток Б-Ш и клеток Х до конца неясна, однако ряд признаков указывает на их гемопоэтическое происхождение.

Согласно общепринятой Rye классификации различают *четыре основных гистологических подтипа лимфогранулематоза* [Lucas et al, 1966]:

1. Лимфоидное преобладание.
2. Смешанноклеточный вариант.
3. Нодулярный склероз.
4. Лимфоидное истощение.

В последние годы в классификацию было внесено дополнение, касающееся типа «нодулярный склероз», который разделен на 2 подтипа: grade 1 и grade 2. Последний отличается частой резистентностью к терапии.

Различные гистологические подтипы связаны с характерной локализацией патологического процесса, отличающегося биологическим поведением и различным клиническим прогнозом: нодулярный склероз часто вовлекает в процесс лимфоузлы шеи и средостения, тогда как при смешанноклеточном варианте и лимфоидном преобладании часто поражается селезенка. Соотношение неопластических и реактивных клеток имеет некоторое прогностическое значение. Так, в случае лимфоидного преобладания, когда число клеток Х и Б-Ш невелико, прогноз благоприятнее, чем в случае лимфоидного истощения, когда в гистологической картине преобладают злокачественные клетки. Хотя нужно отметить, что при использовании современных программ ХТ прогностическое значение гистологических подтипов в большей степени утрачено. Основную массу составляют больные со смешанноклеточным вариантом и нодулярным склерозом. На долю лимфоидного преобладания и лимфоидного истощения приходится около 10% случаев.

СТАДИРОВАНИЕ

Согласно международной классификации Ann Arbor (1971) при БХ клинически различают 4 стадии заболевания:

с т а д и я I — поражение одной группы лимфатических узлов (I) или одного экстралимфатического органа (IE);

с т а д и я II — поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону от диафрагмы (II) или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа и одной или более лимфатических областей по одну сторону от диафрагмы (IIE);

стадия III — поражение лимфатических областей по обе стороны от диафрагмы (III), которое может сопровождаться локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа (IIIЕ) или вовлечением селезенки (IIIС), или того и другого (IIIЕС);

стадия IV — диссеминированное поражение одного или более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

На рис. 8.2 представлены анатомические зоны поражения при лимфогранулематозе.

При стадировании учитывается также наличие или отсутствие общих симптомов (так называемых В-симптомов): лихорадка, потеря массы тела на 10% и более за последние 6 месяцев, профузные ночные поты.



Рис. 8.2. Анатомические зоны поражения при лимфогранулематозе [Kaplan H. S., Rosenberg S. A., 1966]

Кожный зуд, который часто встречается у больных с выраженными общими симптомами, согласно классификации, не входит в определение В-симптомов. Таким образом, формируются подстадия А (при отсутствии общих симптомов) и подстадия В — при их наличии. Наличие В-симптомов ухудшает прогноз заболевания, поэтому дети с одинаковой степенью распространения процесса, но имеющие подстадию В, должны лечиться более интенсивно, чем больные без наличия общих симптомов.

По данным НИИ онкологии им. Петрова [Колыгин Б. А., 1983], преобладающими стадиями у первичных больных являются III и IV стадии, по данным немецкого ракового регистра, в Германии и Австрии преобладают I и II стадии заболевания.

Рядом исследователей выделяется *биологическая стадия процесса* [Колыгин Б. А. и др., 1978] на основе анализа некоторых лабораторных показателей. Патологическими считаются следующие значения: СОЭ > 40 мм/ч, количество лейкоцитов периферической крови > 12×10^9 /л, содержание железа в сыворотке < 12,5 мкмоль/л, содержание фибриногена > 5 г/л, альбумины < 35%, α_2 -глобулины > 12%. При наличии двух или более патологических показателей регистрируется высокая степень активности лимфогранулематоза — биологическая подстадия *b*, в случае нормальных значений — подстадия *a*. По данным Б. А. Колыгина, подстадия *b* чаще регистрируется у больных с распространенными формами заболевания.

Обследование больного с БХ должно включать:

1. Сбор анамнеза с фиксацией внимания на общих симптомах.
2. Осмотр и пальпация всех зон периферических лимфатических узлов.
3. УЗИ брюшной полости.
4. КТ грудной клетки (даже при нормальной рентгенограмме грудной клетки), брюшной полости, забрюшинного пространства и носоглотки. При анализе томограмм особое внимание следует обращать на возможное поражение мягких тканей «по контакту», что будет характеризовать подстадию E. Наличие подстадии E усугубляет прогноз, поэтому такие дети должны лечиться более интенсивно, чем больные с той же степенью распространения заболевания, но без поражения экстралимфатических органов.
5. Биопсия увеличенных периферических лимфатических узлов (выбирается наиболее увеличенный лимфатический узел) с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. *Аспирационной биопсии недостаточно!* Необходимо проведение дифференциального диагноза с неспецифическими лимфоидными гиперплазиями и с крупноклеточной анапластической лимфомой (ККАЛ) (см. *Иммуногистохимия*). При отсутствии

Таблица 8.2

Показания к лапаротомии [Schellong G., 1995]

Размер абдоминальных лимфатических узлов на КТ	Трактовка	Лапаротомия
Менее 1,5 см	Не поражены	Не показана
От 1,5 см до 2 см	Сомнительны	Показана
Более 2,5 см	Поражены	Не показана

увеличения периферических лимфатических узлов — открытая биопсия медиастинальных или абдоминальных лимфатических узлов.

6. Диагностическая лапаротомия выполняется крайне редко, в случае специальных показаний (табл. 8.2).
7. Трепанбиопсия костного мозга у больных с распространенными стадиями заболевания и при наличии общих симптомов (аспирационной биопсии недостаточно для исключения поражения костного мозга).
8. Остеосцинтиграфия (с прицельной рентгенографией выявленных очагов) у больных с «костными» жалобами и у детей с повышенным уровнем щелочной фосфатазы в сыворотке крови.
9. Сцинтиграфия тела с Ga 67.
10. Гемограмма.
11. Биохимический анализ крови.

Сдержанное отношение к диагностической лапаротомии со спленэктомией в ряде стран объясняется возникновением ряда послеоперационных осложнений и риском развития пневмококкового сепсиса. Однако в то же время значимость информации, полученной при гистологическом исследовании подозрительных лимфатических узлов, трудно переоценить. Например, у девочек при подозрении на вовлечение в процесс подвздошных лимфатических узлов отрицательное гистологическое заключение дает возможность исключить эти зоны из облучения, что благоприятно скажется на их репродуктивной функции в дальнейшем (при облучении подвздошных лимфатических узлов в зону облучения попадают яичники). Для защиты яичников от облучения во время эксплоративной лапаротомии проводится овариопексия.

ЛЕЧЕНИЕ

Единого стандарта лечения лимфогранулематоза не существует. Исторически лечение БХ начиналось с радикальной лучевой программы (облучение всех лимфатических коллекторов в дозах 40–45 Гр).

Для локализованных стадий (I и II) такой подход позволял излечивать до 90% больных. Достаточно высокий уровень излечения детей даже с III стадией заболевания возможен при использовании только лучевой программы, однако серьезные отдаленные последствия лучевой терапии делают этот метод ограниченным. Использование только ХТ, например 6–12 курсов МОРР (мустарген, винкристин, преднизолон, натулан), способно излечить большой процент больных, однако отрицательное действие алкилирующих агентов и натулана (стерильность и вторичные лейкомии) делают этот метод неприемлемым в детской практике. Поэтому в настоящее время существует тенденция к сочетанию обоих методов лечения, чем достигается цель максимальной эффективности при минимальном количестве осложнений. Одной из эффективных программ лечения, которая к тому же имеет минимальное количество поздних осложнений, является немецкая программа HD-DAL-90 (руководитель – профессор G. Schellong). Эта программа предусматривает проведение курсов химиотерапии и:

- ОРРА (винкристин, преднизолон, натулан, адрибластин);
- ОЕРА (замена натулана на этопозид);
- СОРР (винкристин, преднизолон, натулан, циклофосфан).

Число курсов (2–6) зависит от стадии заболевания, после чего проводится облучение только вовлеченных зон в дозе 25–30 Гр. После проведения необходимого числа курсов ХТ ребенок должен находиться в состоянии полной ремиссии, что необходимо регистрировать при помощи всех доступных методов обследования ранее пораженных зон. В случае отсутствия полного регресса в той или иной зоне поражения доза лучевой терапии на эту зону увеличивается на 5 Гр. Уровень 5-летней выживаемости, достигнутый при использовании этой программы, составляет 98% [Schellong G., 1996]. Подобная стратегия используется и в Великобритании, где в качестве химиотерапии используется комбинация CIVPP, число курсов (6–8) зависит от скорости регресса опухоли, и далее тоже проводится облучение только вовлеченных зон в дозе 30 Гр. В настоящее время выживаемость детей с лимфогранулематозом составляет 80–95%.

РЕЦИДИВЫ

Стратегия лечения рецидивов лимфогранулематоза (salvage – терапия) складывается из анализа локализации рецидивного очага (облученная зона или нет) и использованных при первичном лечении схем полихимиотерапии. При лечении рецидивов хорошо зарекомендовали себя комбинации химиопрепаратов АВВД (адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин), IEP (ифосфамид, этопозид, преднизолон).

Доза локального облучения зависит от предшествующей лучевой терапии. Лечение рецидивов лимфогранулематоза достаточно успешно почти у 80% больных. На курабельность рецидива время его возникновения после достижения полной ремиссии влияния не оказывает. В случае возникновения последующих рецидивов необходимо проведение мегадозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток.

Прогрессирование заболевания на фоне лечения. В случае рефрактерных форм заболевания и прогрессирования процесса на фоне лечения показана аутотрансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают третье место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста после лейкоemий и опухолей ЦНС. За последние 15 лет удалось значительно повысить долговременную выживаемость детей с НХЛ благодаря двум обстоятельствам: первое — это понимание того, что НХЛ всегда системный процесс, даже в случае кажущегося локального поражения, т. е. ключевым словом в лечении этих лимфом является полихимиотерапия, и второе обстоятельство, обеспечившее успех в лечении НХЛ у детей, — это понимание, что разные иммунологические подтипы имеют разное биологическое поведение и, следовательно, требуют принципиально разных лечебных подходов.

Более 20 лет назад лейкоemии и НХЛ большинством авторов считались разными заболеваниями. Однако идентичность морфологических, иммунофенотипических, генетических характеристик и ответа на терапию позволила сделать это разделение чисто условным, т. е. количественным. И сегодня если 25% ткани костного мозга замещено опухолевыми клетками, то пациенты с лимфомой расцениваются как страдающие лейкоemией. Этот процент опухолевых клеток, естественно, является в большой степени произвольным, хотя и общепризнанным, и служит измерением опухолевой границы, что удобно для статистики и сравнения результатов лечения.

НХЛ представляют гетерогенную группу злокачественных опухолей лимфопролиферативной системы (в настоящее время правильнее говорить иммунной системы), которые отличаются друг от друга клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими характеристиками и ответом на химиотерапию, т. е. по сути являются разными видами злокачественных опухолей. Эти различия, как предполагается, отражают процессы созревания и функциональные особенности клеток иммунной системы детского возраста.

Выделение каждого варианта НХЛ основывается на гистологических критериях, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристиках.

Эта группа заболеваний существенно отличается от подобной у взрослых. НХЛ детского возраста имеют быстро прогрессирующее течение с диссеминацией по костному мозгу и ЦНС, по гистологической структуре в 97% случаев они имеют диффузный характер поражения (нодулярные формы чрезвычайно редки) и относятся к лимфомам высокой степени злокачественности. Все стадии детских НХЛ требуют химиотерапевтического лечения, и оперативный метод, как и лучевая терапия, имеет самое минимальное применение в детской практике.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ И ИММУНОФЕНОТИП

В настоящее время существует несколько гистологических классификаций неходжкинских лимфом, нередко они не коррелируют друг с другом. Причем если при болезни Ходжкина практически все страны пользуются единой гистологической классификацией, то при НХЛ этого не отмечается. Классификация НХЛ Lucas и Collins используется преимущественно в США, в Европе более распространенной является Кильская классификация. Широко применяется и Working Formulation. В детской практике удобнее пользоваться разделением НХЛ на три основные группы:

1. В-клеточные лимфомы беркиттовского и неберкиттовского типа (около 55% всех НХЛ у детей).
2. Лимфобластные лимфомы с конволютными и неконволютными ядрами (около 25%).
3. Крупноклеточные лимфомы — ККЛ (около 18%), которые в свою очередь делятся на два главных подтипа:
 - крупноклеточная анапластическая лимфома (ККАЛ),
 - крупно-В-клеточная лимфома.

Данная модификация хорошо коррелирует с иммунологическим фенотипом опухолей.

В-клеточные НХЛ — самый частый вариант НХЛ у детей. Выделяют беркиттовскую лимфому (или ряд авторов называет ее беркиттоподобной, тем самым подчеркивая сходство и некоторые различия с истинной африканской эндемичной лимфомой Беркитта) и лимфому неберкиттовского типа. Гистологически они несколько отличны друг от друга, однако иммунофенотипически они идентичны. Клиническое течение и ответ на химиотерапию у них одинаковы.

Лимфома беркиттовского типа — это опухоль, состоящая из слоя мноморфных лимфоидных клеток с одним или несколькими выпуклыми ядрышками с четким ободком базофильной цитоплазмы. Среди

опухолевых клеток рассеяны окрашенные макрофаги, нередко с обломками фагоцитированных ядер. Бледные большие макрофаги на фоне опухолевых клеток с интенсивно синей цитоплазмой создают классическую картину «звездного неба».

Иммунологическое фенотипирование позволило установить, что беркиттвские лимфомы состоят из злокачественных В-клеток, активно синтезирующих поверхностные моноклональные иммуноглобулины класса М, и это является главным диагностическим критерием для В-клеточных лимфом. При иммунологическом фенотипировании В-клетки экспрессируют антигены CD10, CD19, CD20, CD22, CD1a, HLA-DR. При цитогенетическом исследовании выявляются характерные транслокации: t (8; 14), t (2; 8) и t (8; 22).

Приблизительно 90% истинных В-клеточных НХЛ у детей — это беркиттвские лимфомы. Значительно реже диагностируются *неберкиттвские лимфомы*, развивающиеся из клеток герминативных центров лимфоидных фолликулов (центробластная лимфома по Кильской классификации). Гистологически это диффузная лимфома из крупных клеток фолликулярных центров. Иммунологическое фенотипирование и клиническая картина практически идентичны беркиттвским лимфомам.

Таким образом, лимфомы, имеющие морфологию, характерную для беркиттвских лимфом и лимфом неберкиттвского типа, являются истинными В-клеточными лимфомами. Острая лимфобластная лейкемия с морфологией L3 клеток по FAB-классификации является иммунофенотипически *В-клеточной лейкемией*. Клетки L3 эквивалентны характеристикам беркиттвской лимфомы.

Лимфобластные лимфомы (ЛЛ). Приблизительно 95% лимфобластных лимфом развивается из незрелых Т-клеток и экспрессирует иммунофенотипические маркеры Т-дифференцировки: Tdt, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.

Малый процент случаев (3–5%) имеет иммунофенотип клеток предшественниц В-ряда (CD19, CD10, Ia, c μ IgM) с морфологией лимфобластной лимфомы. При этом типе лимфом морфологическое исследование выявляет маленькие лимфобласты с круглым конволютным ядром, четкими ядерными мембранами, незаметными ядрышками и скудным ободком слабо базофильной цитоплазмы. Клетки ЛЛ морфологически и иммунологически идентичны клеткам при ОЛЛ у детей (т. е. L1 — L2 по FAB-классификации). Цитогенетическое исследование может выявить характерную транслокацию t (11; 14).

Крупноклеточные лимфомы (ККЛ) — гетерогенная группа опухолей, сравнительно недавно выделенная в отдельную группу среди НХЛ. Большинство ККЛ у детей морфологически классифицируются как иммунобластные или диффузные лимфомы, приблизительно 30% имеют выраженные черты анаплазии (обильная цитоплазма, атипическое дольчатое ядро и выступающие ядрышки, синусоидальная инвазия).

Таблица 8.3

Характеристика основных видов НХЛ у детей

Вид лимфомы	ЛЛ	В	ККЛ
Типичная локализация	Тимус	Кишечник, брыжейка	Разнообразная
Цитоморфология	L1, L2, неклассифицируемые	L3, неклассифицируемые	ФАВ-неклассифицируемые
Гистология (Кильская классификация)	Лимфобластная, иммунобластная Т, периферическая плеоморфная Т-клеточная лимфома НХЛ-Т, неклассифицируемая	Лимфома Беркитта, центробластная, В-иммунобластная иммуноцитома, В-НХЛ, неклассифицируемая	Крупноклеточная анапластическая лимфома (Кi-лимфома)
Иммунология	sIg (-), пре-В, пре-пре-В, Т-линия	sIg (+) (моноклональный)	CD30 (Ki-1) +/-, Т-линия +/-, В-линия +/-
Цитогенетика	t (11;14)	t (8;14), t (2;8), t (8;22)	t (2;5)

Иммунофенотипически ККЛ вариабельны, чаще они В-клеточно-го происхождения, хотя среди них могут быть и Т-клеточные, и около 5% их представляют истинные гистиоцитарные лимфомы.

Интересна подгруппа ККЛ, сейчас известная как *анапластическая крупноклеточная лимфома* (ККАЛ), экспрессирующая Ki-1, или CD-30 антиген, имеющая характерные хромосомные поломки t (2; 5) и черты анаплазии. Этот вариант ККЛ характерен для детской группы пациентов.

Корректная диагностика, позволяющая четко определить, каким именно видом НХЛ страдает ребенок (В-клеточная, ЛЛ, ККЛ), необходима для выяснения биологической природы опухоли и для адекватного лечения, поскольку эти подгруппы детских НХЛ являются по сути разными заболеваниями и требуют принципиально разных подходов к лечению (табл. 8.3).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В 1958 г. Burkitt описал опухоль лимфоидной ткани, возникающую у черных африканских детей. Эта опухоль имела характерные клинические проявления, поражение обеих челюстей, брюшной полости и ЦНС, специфическую гистологическую картину и определенное географическое распределение. Позднее в других частях мира, в США и

Европе, была диагностирована подобная опухоль, имеющая те же гистологические характеристики. Однако клинические проявления ее были совершенно другими. Этот вид лимфомы и был назван беркиттоподобной лимфомой. Иммунофенотипически они идентичны.

Беркиттовская лимфома (ЛБ) встречается в некоторых географических областях Африки, имеющих определенный климат. В связи с этим Беркитт предположил, что какой-то вирус вовлечен в этиологию лимфомы. Это предположение вскоре было подтверждено. В 1964 г. Epstein с соавт. при электронной микроскопии обнаружил новый герпесоподобный вирус при лимфоме Беркитта. Этот вирус был назван вирусом Эпштейна – Барра (EBV). Было доказано, что этот вирус принимает участие в онкогенезе. Например, почти все эпидемические формы лимфомы Беркитта содержат вирус в ядре злокачественных клеток. Дальнейшие исследования в Африке показали, что ЛБ возникает чаще всего у детей, у которых в раннем возрасте был выявлен высокий титр антивирусных (анти-EBV) антител. Это подтвердило предположение, что частота ЛБ будет выше, если имела место массивная EBV-инфекция в раннем возрасте. Однако возникает вопрос, каким же образом объясняется факт возникновения спорадических случаев ЛБ, которые редко содержат EBV (менее чем в 15% случаев) и заболевание развивается независимо от вирусной инфекции. В развитых странах, где регистрируются только спорадические случаи ЛБ, вирус EBV определяется при мононуклеозе и некоторых других инфекциях. Как же объяснить, что один и тот же вирус может вызывать в Африке злокачественную опухоль, а в других странах инфекционное заболевание? По-видимому, именно иммуносупрессия играет ведущую роль в этиологии злокачественной лимфопролиферации в тропической Африке. Несколько факторов, особенно малярия, могут быть источниками иммунологической дисрегуляции у черных детей с лимфомой Беркитта.

Каждый выделенный вариант НХЛ у детей характеризуется определенной клинической картиной.

В-клеточные лимфомы могут быть диагностированы в любом возрасте, однако пик частоты заболевания — 5–7 лет. Мальчики болеют чаще, чем девочки (соотношение по полу 3 : 1). Самой частой локализацией поражения является брюшная полость (60–70%). Опухоль может возникать в любом отделе тонкого и толстого кишечника, однако прежде всего поражаются терминальные отделы подвздошной кишки, илеоцекальный угол и мезентериальные лимфатические узлы.

Клиника может быть острой с развитием типичной картины кишечной непроходимости, требующей нередко неотложной хирургической помощи. В этом случае опухоль обычно исходит из кишки и имеет небольшие размеры. В большинстве же случаев первыми симптомами являются боли в животе, при осмотре выявляется опухоль, нередко асцит.

При В-НХЛ очагом первичной локализации опухоли могут также быть периферические лимфатические узлы, Вальдейерово кольцо, эпидуральное пространство, однако эти локализации встречаются значительно реже. Поражение костного мозга, ЦНС нередко выявляются в процессе обследования, но могут быть и первыми клиническими признаками заболевания.

Клиническая картина истинной африканской лимфомы Беркитта отличается от вышеописанной. Африканская лимфома составляет 50% всех злокачественных опухолей детского возраста в тропической Африке. Чаще она встречается в Гане и Уганде. В последние годы в Северо-Восточной части Бразилии также диагностировано большое количество случаев истинной лимфомы Беркитта. Лимфома Беркитта встречается в любом возрасте, но пик диагностики отмечен в возрасте 7 лет, соотношение по полу составляет 1,7–2,5 : 1 с преобладанием мальчиков. Поражение лицевого черепа, брюшной полости, ЦНС — самые частые локализации при эндемичной лимфоме Беркитта. Верхняя челюсть поражается чаще, чем нижняя. Нередко первым симптомом является смещение зубов. Забрюшинная локализация встречается чаще, нежели поражение илеоцекального угла. В 25% случаев имеет место поражение ЦНС, в 10% — костного мозга.

Лимфобластные лимфомы иммунофенотипически преимущественно Т-клеточного типа, не-В и не-Т-лимфомы среди ЛЛ составляют очень небольшой процент.

Характерной первичной локализацией поражения является увеличение лимфоузлов средостения, нередко с сопутствующим плевритом (рис. 8.3). Такие больные жалуются на одышку, затруднение дыхания, иногда дисфагию. Характерный признак — синдром сдавления верх-

ней полой вены, проявляющийся отеком лица, шеи, верхних конечностей. У этих пациентов может быть увеличение периферических лимфатических узлов выше диафрагмы (шейных, над-, подключичных, подмышечных). Вовлечение забрюшинных лимфоузлов встречается реже. Поражение ЖКТ при этом гистологическом варианте — экстраординарная ситуация. Если у этих пациентов в процесс вовлечена печень и селезенка (что бывает весьма часто), то следует думать о поражении костного мозга. И после исследования последнего, диагноз ОЛЛ



Рис. 8.3. Рентгенограмма. Лимфобластная лимфома, Т-клеточный вариант. Поражение лимфоузлов средостения, специфический плеврит

наиболее вероятен. Для этого вида лимфомы не является необычным вовлечение ЦНС и поражение яичек.

Н е-В, н е-Т-к л е т о ч н ы е л и м ф о м ы составляют очень небольшой процент случаев и представлены в основном либо увеличением периферических лимфатических узлов, либо поражением носоглотки или кожи. Для этого иммунофенотипа характерным является поражение области головы и шеи.

Клиническая картина *крупноклеточной анапластической лимфомы* обычно характеризуется увеличением лимфоузлов средостения, что нередко на первых этапах обследования позволяет думать о лимфобластной лимфоме. Однако при ККАЛ синдром сдавления верхней полой вены не является характерным и встречается нечасто. Но для ККАЛ характерно наличие общих симптомов, вовлечение периферических лимфоузлов, которые часто выглядят воспаленными и болезненными, возможно содружественное поражение кожи.

Для крупно-В-клеточных лимфом характерно поражение брюшной полости, грудной клетки, периферических лимфоузлов и костей. Иммунофенотипирование опухолевой ткани в данном случае имеет решающее значение, главным образом, для дифференциальной диагностики с Т-клеточными лимфомами.

ДИАГНОСТИКА

Особенностью детских НХЛ является быстрый прогрессирующий рост опухоли, поэтому необходимо установить диагноз как можно быстрее.

Диагностируется НХЛ на основании исследования опухолевой ткани. Для этого показано проведение открытой *биопсии*. Материал должен быть взят в достаточном количестве для проведения морфологического, иммунологического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследования.

Если состояние больного крайне тяжелое, то диагноз может быть установлен с использованием менее инвазивных методов: чрезкожная аспирационная биопсия периферических лимфоузлов или больших опухолевых масс, исследование спинномозговой жидкости, плевральной, асцитической жидкостей, костного мозга.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях является обязательным и очень информативным методом диагностики, позволяющим выявить увеличение лимфоузлов средостения, нередко выявляется и плеврит. В последние годы при исследовании грудной клетки предпочтение отдается *КТ*, особенно для подтверждения ремиссии.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза — первый и важный метод исследования, позволяющий выявить или заподозрить поражение печени, селезенки, забрюшинных лимфоузлов, почек и других органов.

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза — самый точный и необходимый метод исследования.

Остеосцинтиграфия выявляет поражение костей скелета. Изотопный метод исследования нередко на 3–6 месяцев опережает клиническую картину и рентгенологические находки.

Сцинтиграфия с ^{67}Ga (препаратом, тропным к лимфоидной ткани) позволяет выявить очаги явного и нередко скрытого поражения, которые могут быть подтверждены уже последующим прицельным обследованием. Метод очень полезен для динамического наблюдения за пациентом.

Аспирационная биопсия костного мозга должна быть выполнена из трех, а по ряду авторов, из пяти мест, что позволяет увеличить вероятность выявления диссеминированных форм заболевания и снижает возможность недооценить степень распространения процесса.

Спинномозговая пункция — обязательная диагностическая процедура при первичном обследовании. Имеет значение не только повышение цитоза, но и клеточный состав осадка, в котором могут быть выявлены бластные клетки.

Клинический анализ крови — при первичном обследовании может не иметь никаких отклонений от нормы, однако нередко выявляются бластные формы или панцитопения (что может быть признаком поражения костного мозга).

Биохимическое исследование сыворотки крови необходимо при первичном обследовании и в процессе наблюдения за больным. Самым важным биохимическим показателем является уровень *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ). ЛДГ — показатель уровня пролиферации опухолевой ткани и спонтанного лизиса опухолевых клеток. Активность ЛДГ определяет группу риска при лечении В-клеточных лимфом.

В начале терапии чрезвычайно важно определение уровня мочевой кислоты (как показателя степени распада опухоли) для коррекции инфузионной терапии с целью предотвращения мочекишечного инфаркта почек.

Важны также и другие биохимические показатели крови, определяющие функцию печени, почек, свертывающей системы крови. Но они не являются специфичными для лимфомы.

Сцинтиграфия почек, изотопная ренография, проба Реберга необходимы для диагностики опухолевого процесса, для оценки функции почек перед проведением в дальнейшем нефротоксичной терапии.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Оценка степени распространения опухолевого процесса проводится в соответствии с модифицированной классификацией S. Murphy [St. Jude, 1980]. Стадии заболевания:

- I. Одиночный узел или одиночная опухоль без местного распространения.
- II. Несколько узлов или экстранодальные проявления по одну сторону от диафрагмы без или с местным распространением. Для В-клеточных и ККЛ стадия II делится на подстадии:
II R: резектабельная. Опухоль макроскопически полностью удалена.
II NR: нерезектабельная. Опухоль макроскопически полностью не удалена.
- III. Локализация опухоли по обе стороны от диафрагмы. Все опухоли в грудной клетке. Все распространенные опухоли в брюшной полости. Эпидуральные опухоли.
- IV. Независимо от локализации первичной опухоли при вовлечении костного мозга (< 25% бластов), ЦНС и/или с поражением скелета.

ЛЕЧЕНИЕ

Уже в 1970 г. было установлено, что В-клеточные и не-В-клеточные лимфомы (Т-клеточные, не-В и не-Т-клеточные) — это различные болезни. Эта концепция чрезвычайно существенна для понимания природы детских НХЛ и для правильного ведения этих пациентов.

Лечение детских НХЛ прошло три этапа. До 1970 г. лечение осуществлялось практически бессистемно, что позволяло излечивать лишь 19% больных. После 1970 г. в США, Франции и Германии почти одновременно были созданы первые лечебные программы для НХЛ, которые повысили выживаемость больных до 35%. Интенсификация лечения (введение новых препаратов, увеличение доз, однако без принципиального разграничения разных типов опухолей) дало увеличение выживаемости еще на 10%. Стратегически важным явилось введение разных подходов к лечению различных иммунологических типов лимфом, основанное на анализе течения заболеваний и ответа на терапию, которые оказались совершенно различными. Так, больные с В-клеточными лимфомами имели очень ранние рецидивы (чаще всего в течение первого года лечения) с общей выживаемостью 52%. Больные с лимфобластными лимфомами имели поздние рецидивы (чаще всего после 30 месяцев от начала лечения), и выживаемость к трем годам у них составляла 19%. Поэтому разделение подходов к

лечению на две группы (для В-лимфом и для не-В-лимфом) было необходимо и оправдано не только гистологическими и иммунологическими отличиями, но и ответом на проводимую терапию.

Так как для НХЛ характерно быстрое и раннее диссеминирование опухолевого процесса, *химиотерапия* является краеугольным камнем лечения. Именно ей принадлежит ведущая роль в терапии.

Хирургический метод (табл. 8.4) имеет очень ограниченное значение. Он используется в основном только для диагностических целей, когда производится биопсия опухоли. В настоящее время является доказанным, что НХЛ могут быть излечены без оперативного вмешательства. Операция показана только в тех случаях, когда развивается картина «острого живота». Но и в этом случае удаление опухоли следует производить только тогда, когда она может быть удалена радикально и без значительного повреждения анатомо-физиологического строения кишечника, т. е. при ее небольших размерах. Во всех остальных случаях следует ограничиться биопсией, так как обширные операции, как правило, связаны с различными послеоперационными осложнениями, что удлиняет время до начала химиотерапевтического лечения и приводит к стремительному прогрессированию опухолевого процесса, а главное, любой объем нерадикальной операции (от субтотальной резекции до биопсии) не влияет на прогноз у ребенка с НХЛ. Во время операции обязательно должна производиться биопсия всех подозрительных лимфатических узлов.

Лучевая терапия (ЛТ) в лечении НХЛ в настоящее время имеет минимальное значение. Успехи ХТ позволили значительно ограничить ее использование. В современных лечебных протоколах ЛТ применяется только при не-В-клеточных лимфомах для облучения оболочек

Таблица 8.4

Хирургическая тактика при абдоминальных В-лимфомах

Распространенность процесса	Врачебная тактика
Локализованная опухоль	Радикальное удаление при условии минимального повреждения анатомо-физиологического строения кишечника с обязательной биопсией мезентериальных лимфатических узлов
Большая опухоль или диссеминированный процесс	Поиск диагностического материала на периферии: – периферическая кровь (L3 blasts); – костный мозг (L3 blasts); – плевральная жидкость; – асцитическая жидкость; – периферические лимфоузлы. При отсутствии диагностического материала – только биопсия опухоли (лучше лапароскопически)

головного мозга. Профилактическая доза облучения, по мнению разных авторов, колеблется от 12 Гр до 18 Гр, а в случае специфического поражения ЦНС доза ЛТ составляет 24 Гр.

Лечебные протоколы, созданные для лечения НХЛ, в настоящее время подразделяются на 3 основные группы:

- терапия для не-В-НХЛ;
- для В-НХЛ;
- для ККАЛ.

В Европе в настоящее время работают две крупнейшие национальные кооперативные группы по лечению НХЛ у детей: это группы VFM (Германия) и SFOP (Франция), которые добились очень хороших результатов лечения этой категории больных: бессобытийная выживаемость (EFS) составляет 80–87% [Patte K., 1995, Reiter A., 1995].

В каждом протоколе выделены критерии для определения групп риска, которые в ряде случаев являются более значимыми, чем стадия болезни. Согласно группы риска и стадии заболевания созданы лечебные протоколы для каждого варианта НХЛ. Для не-В-НХЛ, учитывая биологические особенности этого вида лимфом, создана длительная лечебная программа. Лечение продолжается до 2–3 лет (в разных странах по-разному). Лечебный протокол состоит из 4 этапов: индукция, консолидация, этап профилактики поражения ЦНС и реиндукция, т. е. фактически лечение этих лимфом идентично лечению ОЛЛ у детей (рис. 8.4). Интенсивная фаза лечения продолжается в среднем 6–8 месяцев, далее проводится поддерживающая ХТ, продолжительность которой колеблется от 1,5 до 2,5 лет. Используются препараты: винкристин, рубомицин, высокодозный метотрексат, цитозар (обычные и высокие дозы), циклофосфамид, L-аспарагиназа, дексаметазон, преднизолон, 6-МП, МТХ.

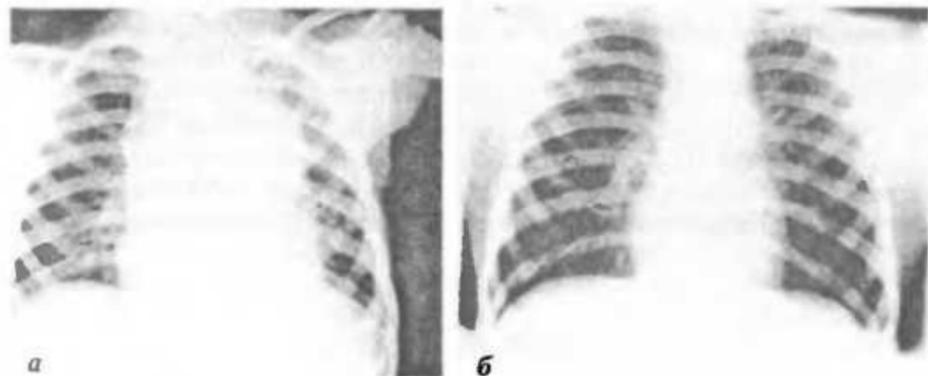


Рис. 8.4. Рентгенограмма. Т-лимфобластная лимфома с поражением средостения:

а — до лечения; б — после индукционного курса ХТ

Для лечения В-НХЛ практически все авторы рекомендуют более жесткое, но менее продолжительное лечение с использованием высокодозной ХТ. Лечение проводится короткими интенсивными курсами, количество которых зависит от группы риска и колеблется от 2 до 6. Набор препаратов несколько иной. Для В-НХЛ не показано применение аспарагиназы в связи с ее малой эффективностью при этом виде опухолей, но широко используются вепезид, тенипозид, адрибластин, дозы дексаметазона значительно выше. Основными в лечении В-НХЛ являются высокодозный метотрексат, цитозар, циклофосфамид и ифосфамид. Лучевая терапия для лечения В-НХЛ не показана.

Лечение ККЛ в настоящее время является предметом споров, учитывая многообразие иммунологических фенотипов, хотя большинство авторов предлагают схемы лечения, подобные программам, используемым для В-НХЛ. Новые протоколы лечения позволили сделать этот вид опухоли практически курабельным: 5-летняя EFS для больных с ККАЛ, по данным немецких онкологов, составляет 85% [Reiter A., 1995].

На сегодняшний день в развитых странах достигнуты очень хорошие результаты лечения детей с НХЛ: выживаемость для не-В-НХЛ составляет около 70%, для В-НХЛ — превышает 80% и для ККЛ — около 75%.

Результаты лечения прямо пропорционально зависят от правильной первичной диагностики.

Материал должен быть послан для цитологического, гистологического, иммунологического, цитохимического, иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.

Важным является качество приготовления мазков-отпечатков и правильная фиксация биологического материала для специальных исследований.

При лечении резистентных форм и в случае возникновения рецидивов, чувствительных к химиотерапии, используется трансплантация костного мозга (как правило, аутологичная) или периферических стволовых клеток. При вовлечении в процесс костного мозга и наличии HLA-идентичного донора показана аллогенная ТКМ.

Прогноз при НХЛ у детей, как и при большинстве других злокачественных опухолей, зависит не только от стадии заболевания, но в большой степени от ответа на терапию и адекватности лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Колыгин Б. А. Лимфогранулематоз у детей. — М.: Медицина, 1983.
Bennet M. H., MacLennan K. A., Hudson B. V. et al. The clinical and prognostic relevance of histopathologic classification in Hodgkin's disease // Progress in Surg. Pathol. — 1991. — Vol. 10. — P. 127–151.

- Brecher M., Murphy S. B., Bowman P.* A randomized trial of two forms of therapy for stage III diffuse, small noncleaved cell lymphoma in children// *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 1992.— Vol. 11.— P. 430–435.
- Butler J. J.* The histologic diagnosis of Hodgkin's disease// *Seminars in diagnostic pathology.*— 1992.— Vol. 9, № 4.— P. 252–256.
- Donaldson S. S.* Hodgkin's disease in children// *Seminars in Oncology.*— 1990.— Vol. 17, № 6.— P. 736–748.
- Hudson M. M., Greenwald C., Thompson E. et al.* Efficacy and toxicity of multiagent treatment with chemotherapy and low dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease// *JCO.*— 1993.— Vol. 11.— P.100–108.
- Oberlin O.* Present and future strategies of treatment in childhood Hodgkin's lymphomas// *Ann. Oncol (suppl. 4).*— 1996.— Vol. 7.— P. 73–78.
- Patte C., Philip T., Rodary C.* High survival rate in advanced stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children// *J. Clin. Oncol.*— 1991.— Vol. 9.— P. 123–132.
- Reiter A., Schrappe V., Ludwig W. D.* Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group // *Blood.*— 1992.— Vol. 80.— P. 2471–2478.
- Said W.* The immunohistochemistry of Hodgkin's disease// *Seminar in diagnostic pathology.*— 1992.— Vol. 9, № 4.— P. 265–271.
- Sandlund I. T., Downing I. R., Crist W. M.* Non-Hodgkin lymphoma in childhood// *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 9.— P. 1238–1248.
- Sandlund I. U., Ribeiro R., Lin I.-S.* Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non-Hodgkin lymphoma// *Med. Pediatr. Oncol.*— 1994.— Vol. 23.— P. 350–355.
- Sandlund I. T., Santana V.* Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: clinical characteristics and outcome// *Leukemia.*— 1994.— Vol. 8.— P. 30–34.
- Schellong G.* The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study Group since 1978// *Ann. Oncol (suppl. 4).*— 1996.— Vol. 7.— P. 67–72.
- Schellong G.* Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: The experience of the German-Austrian Study Group// *Baillere a Clin. Haematol.*— 1996.— Vol. 9.— P. 619–634.
- Uckun F. M., Reaman G. H.* Immunotoxins for treatment of leukemia and lymphoma// *Leuk. Lymph.*— 1995.— Vol. 18.— P. 195–201.

Глава 9 || НЕЙРОБЛАСТОМА

Нейробластома (общепринятое в настоящее время название злокачественных опухолей симпатической нервной системы) — самая загадочная опухоль детского возраста как с клинической, так и с биологической точек зрения. В структуре всей онкологической заболеваемости нейробластома составляет 7–11% от общего числа злокачественных опухолей у детей, занимая четвертое место после острых лейкозов, опухолей ЦНС и злокачественных лимфом. Частота нейробластомы составляет 0,85–1,1 на 100 000 детей до 15 лет. Возрастное распределение нейробластомы на всем протяжении детства неоднородно, и частота диагностики уменьшается по мере взросления ребенка. У детей первого года жизни нейробластома — самая частая злокачественная опухоль, заболеваемость ею в этом возрасте составляет 6,1 на 100 000 детей до года. Заболеваемость нейробластомой в возрасте от 1 года до 5 лет составляет 1,7 на 100 000 детей, а в возрасте от 5 до 10 лет — 0,2 на 100 000 детей этого возраста.

Название «нейробластома» предложено J.Wright, который в 1910 г. показал, что ряд опухолей брюшинного пространства и заднего средостения имеют четкое морфологическое сходство с тканью развивающейся симпатической нервной системы. Источником опухолевого роста при нейробластоме являются элементы симпатической нервной системы, поэтому теоретически нейробластома может возникнуть практически в любом месте организма, где присутствуют симпатические ганглии или параганглии.

Нейробластома — типичный представитель эмбриональных опухолей, поэтому преимущественно она диагностируется у детей раннего возраста (средний возраст к моменту диагностики составляет 2 года). 90% случаев диагностируется до 5-летнего возраста. Однако эта опухоль может возникать и у подростков, и даже у взрослых, хотя и крайне редко. Преобладание опухолей симпатической нервной системы у малышей обусловлено особенностями развития этой системы у человека, поскольку формирование симпатических ганглиев не заканчивается во внутриутробном периоде и клеточное строение их становится таким же, как у взрослых (рис. 9.1), только к 5 годам жизни ребенка. Естественно, что при большой интенсивности и напряженности процессов роста и развития симпатической нервной системы создаются условия для возникновения опухолевой пролиферации.

По данным ряда авторов, частота нейробластомы *in situ*, которую находят в надпочечниках детей в возрасте до 3 месяцев, умерших от



Рис. 9.1. Этапы развития симпатического ганглия у человека

других причин, составляет приблизительно 1:200. Поскольку у гораздо меньшего количества детей в последующем развивается классическая нейробластома, потенция к спонтанной регрессии нейробластомы *in situ* должна быть очень высокой. Хотя нужно иметь в виду, что поскольку нейробластические узлы могут быть нормальным этапом эмбрионального развития, четкое подразделение между истинной нейробластомой *in situ* и примитивными нейробластическими клетками неврального гребешка может быть невозможным в ряде случаев. Причина возникновения нейробластомы неизвестна, хотя все же несомненно, что злокачественный процесс связан с изменениями в ДНК клеток. Эти изменения и их влияние на прогноз отражены в табл. 9.1.

Хорошо известно, что характеристики, связанные с благоприятным прогнозом, выявляются при 1,2 и 4S стадиях процесса. Тогда как зуплоидность ДНК, делеция короткого плеча 1-й хромосомы (*del 1p 36, 2-3*) и N-тус-амплификация регистрируются при распространенных и неблагоприятных в плане прогноза стадиях (3 и 4). В связи с этим сегодня

Таблица 9.1

Цито- и молекулярногенетические характеристики клеток нейробластомы и их прогностическое значение

Характеристика	Ее изменения	Прогностическое значение
Плоидность ДНК	Полипloidия	Благоприятное
	Эупloidия	Неблагоприятное
Хромосомные aberrации	Делеция 1p 36,2-3	Неблагоприятное
	N-тус-амплификация	Неблагоприятное
Онкоген (ДНК)	На <i>gas-p21</i> экспрессия	Благоприятное
Экспрессия онкогенов	(mRNA, protein)	
	<i>trk-A</i> -экспрессия	Благоприятное
	CD-44 экспрессия	Благоприятное

Примечание: *trk A* – низкомолекулярный рецептор фактора роста нервной ткани; CD-44 – поверхностный гликопротеин, участвующий во взаимодействии клетка–клетка и клетка–матрица.

серьезно обсуждается вопрос, не являются ли прогностически благоприятные стадии нейробластомы (1,2 и 4S) и прогностически неблагоприятные (3 и 4) разными биологическими типами заболевания.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Нейробластома принадлежит к группе эмбриональных опухолей, таких как гепатобластома, нефробластома, эмбриональная рабдомиосаркома. Все они характеризуются манифестацией в раннем возрасте, имеют сходные цитоморфологические характеристики, свойственные эмбриональным опухолям. Нейробластоме отличают ряд специфических, уникальных черт ее биологического поведения, не свойственных другим злокачественным опухолям.

1. *Способность к спонтанной регрессии.* В клинической практике хорошо известны примеры, когда у грудных детей с классической картиной нейробластомы 4S стадии (как правило, с массивным поражением печени) наблюдается инволюция злокачественного процесса примерно с 4-месячного возраста. Лишь очень небольшая часть таких больных нуждается в минимальной химиотерапии или лучевой терапии для «индукции» процесса регрессии. До сих пор неизвестен никакой маркер, который определяет перелом в течении заболевания от прогрессии к регрессии. Неизвестно также, почему у ряда больных до 1 года с, казалось бы, 4S стадией процесса не наступает регрессии опухоли. Не определены также и факторы, вызывающие этот процесс у групп больных нейробластомой, не принадлежащих к категории 4S стадии.

2. *Способность к дифференцировке («созреванию»).* Еще одно удивительное свойство опухолевых клеток нейробластомы было замечено при культуральном ее исследовании: культура клеток, взятых из агрессивно растущей опухоли, в процессе культивирования приобрела черты дифференцирующейся нервной ткани. Различные агенты способны индуцировать этот процесс *in vitro*: ретиновая кислота, так называемый фактор роста нервной ткани, некоторые цитостатики, папаверин. Однако до сегодняшнего дня не было сообщений об успешной индукции процесса дифференцировки *in vivo*. Первое клиническое наблюдение «созревания» симпатогониомы в доброкачественную ганглионейрому через 10 лет после установления диагноза и без какого-либо лечения описано еще в 1927 г. По данным немецких авторов (F. Berthold), дифференцировка злокачественных нейробластом в доброкачественные опухоли происходит довольно редко (1 : 1150), хотя и убедительно.

3. *Способность к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию.* Основными факторами, относящимися к несомненным маркерам прогрессии, являются N-тус-амплификация и

делеция 1-й пары хромосомы (1p). Клиническое разнообразие нейробластом сопровождается определенными генетическими нарушениями: количественными изменениями ДНК, амплификацией протоонкогена N-тус и делецией короткого плеча хромосомы 1. Вообще говоря, число хромосом (содержание ДНК) делит эти опухоли на 2 группы. Диплоидные опухоли чаще встречаются у старших детей, тогда как триплоидные опухоли преимущественно регистрируются у детей до 1 года.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания зависит от локализации первичной опухоли, от наличия и локализации метастазов, от количества вазоактивных веществ, продуцируемых опухолью. Основными жалобами являются боль (30–35%), лихорадка (25–30%), потеря веса (20%). Наличие жалоб и их число, главным образом, зависит от стадии заболевания. Так, по данным немецких коллег, бессимптомное течение нейробластомы было зарегистрировано у больных с 1-й стадией в 48% случаев, со 2-й стадией — у 29%, с 3-й — у 16%, с 4-й — лишь у 5%, при 4S — у 10% больных. Поражение шейно-грудного отдела симпатического ствола рано вызывает синдром Горнера, что делает возможным сравнительно раннюю диагностику опухоли, возникающей из этих отделов. Локализация опухоли в заднем средостении может стать причиной навязчивого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной стенки, может вызвать дисфагию, а у малышей — частые срыгивания. Поражение костного мозга влечет за собой анемию и геморрагический синдром. Характерен симптом «очков» с экзофтальмом при поражении ретробульбарного пространства у детей с 4-й стадией заболевания. Метастазы в кожу имеют синюшно-багровую окраску и плотную консистенцию. При локализации процесса в забрюшинном пространстве пальпация выявляет бугристую, каменистой плотности, практически несмещаемую опухоль (ранняя фиксация опухоли происходит из-за быстрого врастания в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия). Распространение опухоли из грудной полости в забрюшинное пространство через диафрагмальные отверстия вызывает тот же симптом «песочных часов» или «гантелей». Редкие симптомы, встречающиеся при нейробластоме, представлены в табл. 9.2.

Принципиально нейробластома может возникнуть в любом органе, имеющем симпатическую иннервацию, но типичными источниками опухолевого роста при нейробластоме являются симпатический нервный ствол на всем его протяжении и мозговое вещество надпочечников (рис. 9.2). Приблизительно 40% опухолей возникают в над-

Таблица 9.2

Редкие симптомы, встречающиеся при нейробластоме, и их патогенез (Berthold F. Neuroblastom, 1994)

Симптом	Патогенез	Частота (%)
Неврологическая симптоматика (парезы, пlegии)	«Песочные часы», «гантели» Эпидуральная локализация	4,3
Некупируемая диарея	Секреция вазоинтестинального пептида (VIP)	4,0
Атаксия-опсиклонус синдром («синдром пляшущих глаз»)	Неизвестен	2,8
Синдром Горнера	Поражение шейного отдела симпатического ствола	1,7
Повышение давления	Секреция прессорных субстанций клетками опухоли (катехоламины и их метаболиты)	0,2

почечниках, 30% исходят из поясничного отдела симпатического ствола, 15% — из грудного отдела, 3% — из тазовых параганглиев, 1% — из шейного отдела.

На долю нетипичных локализаций или нейробластом с неустановленным первичным очагом приходится, по данным разных авторов, от 5 до 15% (рис. 9.3). Наиболее характерна клиническая картина при забрюшинной (самой частой) локализации опухоли: плотная, практически несмещаемая опухоль. Очень часто выражены общие симптомы: потеря веса, слабость, костные и суставные боли, анемия, лихорадка. Довольно часто ребенок долго обследуется по поводу костных болей с диагнозами: артриты, эпифизиты — ревматоидного или неспецифического характера, до той поры, пока не разовьются общие симптомы заболевания.

Повышение артериального давления может быть связано либо с избыточной секрецией опухолью катехоламинов, либо со сдавлением почечных сосудов. Некупируемая диарея — симптом, хотя и редкий, может долго маскировать истинную причину кишечных расстройств.

Неврологическая симптоматика может быть выражена у детей, чья опухоль локализуется паравертебрально с проникновением в спинномозговой канал, либо при первичной интраспинальной локализации.

Специфическая группа больных, имеющих мозжечковую атаксию, что обычно связано с локализацией первичной высоко дифференцированной опухоли в средостении, имеет хороший прогноз. Механизм токсического влияния на мозжечок не ясен. Предполагается его иммунологическое происхождение вследствие перекрестной реактивности аутоантител между нейробластомой и нервной тканью мозжечка.



Рис. 9.2. Симпатическая нервная система.
 Локализация первичной опухоли

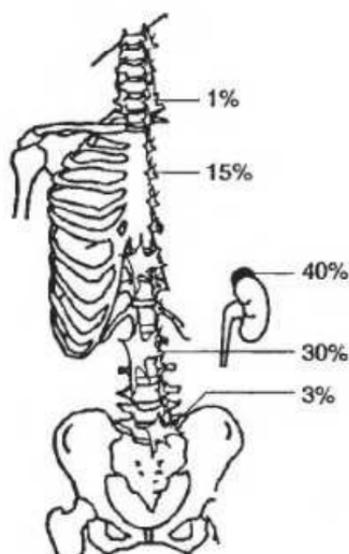


Рис. 9.3. Частота локализаций первичной опухоли при нейробластоме

Таблица 9.3

Частота отдаленных метастазов при 4-й стадии процесса (Pochedly, 1990)

Локализация	Частота (%)
Костный мозг	78
Кости	69
Лимфатические узлы	42
Печень	20
Головной мозг	7
Кожа	2
Яички	2

Нистагм, который сопровождает это состояние, дал название синдрому «пляшущих глаз».

К сожалению, более половины больных к моменту диагностики имеют 4-ю стадию процесса, т. е. у них выявляются отдаленные метастазы (табл. 9.3). Легкие — орган, наиболее часто поражаемый при 4-й стадии любой злокачественной опухоли, при нейробластоме поражаются исключительно редко.

ДИАГНОСТИКА

Согласно международным критериям, диагноз нейробластомы может быть установлен по гистологическому исследованию биопсийного материала, полученного из первичной опухоли (либо из метастазов), или при выявлении поражения костного мозга в сочетании с повышенным содержанием катехоламинов или их дериватов: ванилинминдальной (ВМК), гомованилиновой (ГВК) кислот и дофамина в крови или в моче. Уровни ВМК и ГВК повышены у 85% больных и уровень дофамина — у 90% больных с нейробластомой. Уровень экскреции катехоламинов не влияет на прогноз, тогда как высокое соотношение ГВК: ВМК (зависимость прямо пропорциональна) свидетельствует о наличии низкодифференцированной опухоли и связано с худшим прогнозом.

Маркеры опухоли. Нейробластома принадлежит к той категории детских опухолей, при которых используются опухолевые маркеры как для диагностики, мониторинга в процессе лечения и как прогностические факторы.

Сугубо специфичными и легкоопределяемыми являются *метаболиты катехоламинов*: ВМК, ГВК и дофамин (ДА). Уровень этих веществ определяется в суточной моче и сыворотке крови ребенка. Диагностически значимыми является повышение содержания ВМК, ГВК

и ДА в 3 раза в сравнении с возрастной нормой. Интересно, что метод определения дериватов катехоламинов в моче чувствительнее приблизительно на 15%, чем в сыворотке крови. В случае ложно-отрицательных результатов определения метаболитов катехоламинов (что встречается приблизительно у 15% больных) помощь в диагностике окажет определение содержания в сыворотке крови *нейрон-специфичной энolahзы* (NSE), фермента, определяемого в нейронах. В 1981 г. К. Тариа показал, что опухоли нейрогенного происхождения имеют высокое содержание NSE. Повышенное содержание этого фермента в сыворотке крови характерно не только для нейробластомы, но и для других опухолей нейроэктодермального происхождения (ПНЕТ, саркома Юинга), при опухоли Вилмса, некоторых видах лейкемий. Уровень содержания NSE в сыворотке имеет и прогностическое значение, так величина NSE более 80–100 нг/мл свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. Еще одним биохимическим маркером нейробластомы является *ферритин*. У ряда больных нейробластомой уровень ферритина повышен, причем его количество в сыворотке прямо пропорционально объему опухолевой массы. Известно, что ферритин обладает некоторыми биологическими эффектами, отрицательно отражающимися на иммунитете больного, и поэтому повышенное содержание ферритина тоже связано с ухудшением прогноза у больных нейробластомой.

Фермент ЛДГ не принадлежит к специфичным для нейробластомы маркерам, но ее содержание в сыворотке имеет прогностическое значение для этих больных: повышенный уровень ее чаще отмечается при распространенных стадиях заболевания, что, вероятно, и объясняет связь повышенного уровня ЛДГ с неблагоприятным прогнозом. Может быть, уровень ЛДГ лишь отражает скорость пролиферации опухоли и поэтому при распространенных процессах с заведомо неблагоприятным прогнозом регистрируется высокий уровень ЛДГ.

Частота патологических значений некоторых маркеров нейробластомы в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 9.4.

Таблица 9.4

Частота патологических значений некоторых маркеров нейробластомы в зависимости от стадии заболевания (по Berthold F. Neuroblastom, 1994)

Маркер	n (число обл. больных)	Стадии (INSS) (в % патологических значений)			
		1-3	4	4S	все стадии
Метаболиты катехоламинов	1065	73	93	93	84
ЛДГ	930	41	88	50	64
Ферритин	743	21	56	28	38
NSE	521	49	97	77	73

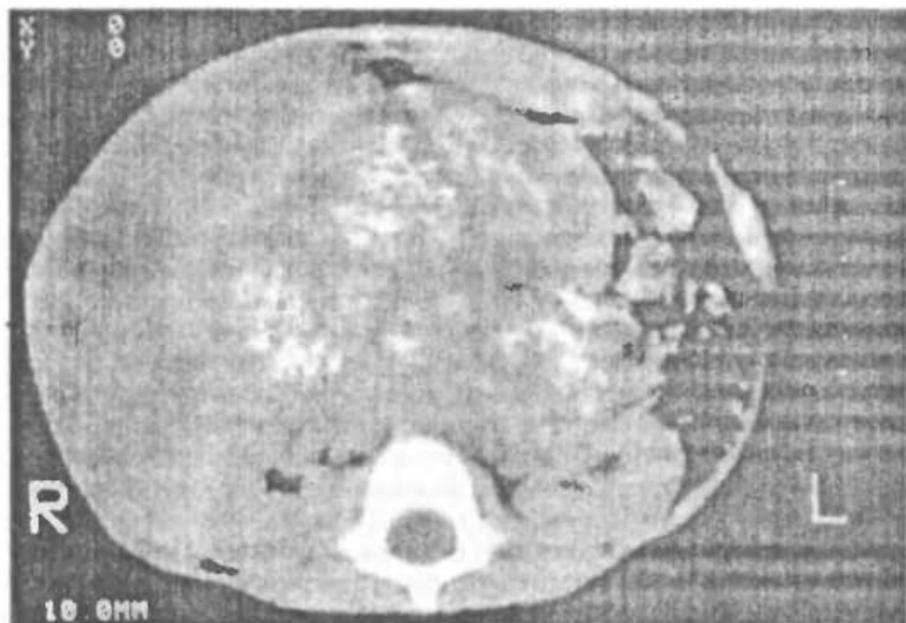


Рис. 9.4. КТ забрюшинной нейробластомы

Другими маркерами нейробластомы являются ганглиозид GD2, нейропептид Y и хромогранин А. Выявление этих маркеров методом иммуногистохимии служит критерием диагностики нейробластомы, а их влияние на прогноз заболевания изучается.

При рентгенографии и КТ выявляются характерные кальцификаты в ткани опухоли (что является хорошим прогностическим признаком), количество которых увеличивается при положительном ответе опухоли на химиотерапию (рис. 9.4).

Гистология. Существует несколько гистологических классификаций морфологического строения нейробластомы (Shimada, Huger, Joshi), которые основаны на степени дифференцировки опухоли: от высоко дифференцированной и менее злокачественной ганглионейробластомы до недифференцированной мелко-круглоклеточной высокозлокачественной нейробластомы.

В типичных случаях опухоль состоит из мелких однородных круглых клеток с гиперхроматиновым ядром, окруженным минимальным количеством цитоплазмы. Для нейробластомы характерно образование псевдорозеток, называемых розетками Homer-Wright: это своеобразная морфологическая структура, образованная по периферии ядрами нейробластов с расположенными по центру эозинофильными фибриллами. Опухоль часто содержит большие участки некроза. Интерстициальные кровоизлияния относительно часто встречаются в

менее дифференцированных опухолях. Диффузная инфильтрация лимфоцитами характерна для более дифференцированных опухолей. Наличие кальцификатов — характерный признак нейробластомы, и их количество может увеличиваться в процессе хорошего ответа опухоли на терапию.

Нейробластома принадлежит к семейству мелко-круглоклеточных опухолей, и при простой световой микроскопии морфологу часто очень сложно выявить природу опухоли, тем более что в разных срезах опухоли гистологическая картина может значительно отличаться по клеточности, признакам созревания и дифференцировки и по количеству стромы. Для точной верификации диагноза практически всегда необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

В табл. 9.5 отражены дифференциально-диагностические признаки опухолей, входящих в семейство мелко-круглоклеточных, при проведении иммуногистохимических исследований.

Таблица 9.5

*Дифференциальные иммуногистохимические признаки
мелко-круглоклеточных опухолей детского возраста
(L. P. Dehner, 1990)*

Опухоль	Иммуногистохимическая активность						
	NSE	VIM	ACT	DES	CLA	LeuM1	β_2 Mg
Нейробластома	+	-	-	-	-	-	-
Рабдомиосаркома	+/-	-	+	+	-	-	-
Саркома Юинга	-	+	-	-	-	-	+/-
ПНЕТ	+	+	-	-	-	-	+
Злокачественная лимфома	-	-	-	-	+	-	-
Миеломоноцитарная лейкоemia	-	+/-	-	-	+	+	-

Примечание: NSE — нейрон-специфичная энзолаза; VIM — виментин; ACT — актин; DES — десмин; CLA — общий лейкоцитарный антиген; LeuM1 — антигранулоцитарный маркер; β_2 Mg — β_2 -микроглобулин.

Для верификации диагноза неоспоримую помощь окажет и цитогенетическое исследование: 70% нейробластом имеют делецию или реаранжировку короткого плеча 1-й хромосомы, что однозначно коррелирует с плохим прогнозом.

Массовый скрининг. Определение уровня дериватов катехоламинов в суточной моче детей в возрасте 6 месяцев используется в ряде стран для доклинического выявления нейробластомы. Данные японских исследователей наиболее оптимистичны (выявление ранних стадий заболеваний), однако данные исследователей из Франции, Германии и Англии, США более сдержанны, поскольку существует мнение, что методом скрининга выявляются и те опухоли, которые могут спонтанно регрессировать, и поэтому существует опасность «перелечивания» маленьких больных.

СТАДИРОВАНИЕ

Исход заболевания определяется, главным образом, стадией заболевания. Многие годы клиницисты пользовались клинической классификацией Evans, которая в настоящее время заменена международной классификацией (INSS), принятой в 1993 г. и представляющей собой модификацию классификации Evans (табл. 9.6).

Таблица 9.6

**Международная система стадирования нейробластомы (INSS)
(Brodeur et al., 1988).**

Стадия	Признаки
1	Локализованная опухоль, ограниченная областью возникновения, полное удаление очага с микроскопически выявляемой резидуальной опухолью или без нее. Лимфатические узлы как на стороне поражения, так и контралатеральные при гистологическом исследовании свободны от опухолевых клеток.
2A	Односторонняя опухоль, удаленная нерадикально, лимфатические узлы как на стороне поражения, так и контралатеральные микроскопически свободны от опухоли.
2B	Односторонняя опухоль, удаленная радикально или нерадикально, с вовлечением в процесс лимфатических узлов на стороне поражения. Контралатеральные лимфатические узлы гистологически свободны от опухоли.
3	Опухоль распространяется через среднюю линию (позвоночник) с или без вовлечения лимфатических узлов с обеих сторон. Или односторонняя опухоль с вовлечением контралатеральных лимфатических узлов. Или срединно располагающаяся опухоль с двусторонним поражением лимфатических узлов.
4	Диссеминированный процесс с метастазами в отдаленные лимфатические узлы, кости, костный мозг, печень и/или другие органы (за исключением ситуаций, относящихся к 4S стадии).
4S*	Локализованная первичная опухоль (соответствующая 1-й или 2-й стадиям процесса) с наличием отдаленных метастазов в печень, кожу и/или костный мозг.

* Только для детей до 12 месяцев.

По данным различных клиник, распределение стадий у диагностированных больных с нейробластомой:

- 1 стадия 1–4%;
- 2 стадия 10–15%;
- 3 стадия 20–25%;
- 4 стадия 50–60%.

У детей до года распределение стадий: 1 стадия — 20–25%, 2 стадия — 14–15%, 3 стадия — 20–25%, 4 стадия — 15–20%, 4S стадия — 20–25%. Иными словами, детские онкологи в подавляющем большинстве имеют дело, главным образом, с больными, имеющими распространенный процесс.

Схема определения степени распространения опухолевого процесса (стадии):

1. Место первичной опухоли — УЗИ, КТ, МРТ.
2. Грудная клетка — рентгенография, КТ.
3. Брюшная полость — УЗИ, КТ.
4. Остеосцинтиграфия с Te^{99} и последующая рентгенография выявленных очагов гиперфиксации изотопа.
5. Сцинтиграфия с J^{23} метайодбензилгуанидином (МЖВГ).
6. Аспирационная биопсия костного мозга (из 4–8 мест).
7. Трепанбиопсия костного мозга с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.
8. Биопсия очагов, подозрительных на метастазы опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

При лечении нейробластомы применяются все три метода противоопухолевого лечения: химиотерапия, лучевая терапия и хирургический метод.

В лечении больных с локализованными I и 2A стадиями чаще всего бывает достаточным радикальное удаление опухоли. Наличие микроскопической резидуальной опухоли, по данным многих авторов, практически никогда не ведет к возникновению рецидива или к метастазированию, что отличает нейробластому от большинства других солидных опухолей. Крайне важно производить биопсию регионарных лимфатических узлов с обеих сторон от опухоли для точного установления стадии заболевания. У больных с 2B стадией необходимо дополнительно к удалению опухоли использовать химиотерапию и облучение очага и вовлеченных лимфатических узлов. Больные с 3-й стадией заболевания уже в дебюте имеют нерезектабельную опухоль, поэтому необходима предоперационная химиотерапия, которая приводит к значительному уменьшению размеров опухоли, иногда даже до возможности ее радикального удаления. В случае неполного удаления лучевая терапия на ложе удаленной опухоли может помочь справиться с резидуальной опухолью. Современные программы химиотерапии и совершенствование хирургической техники (микрохирургия) дают возможность излечивать до 60% больных с 3-й стадией нейробластомы.

Больные с 4-й стадией заболевания, которые составляют большинство больных, имеют худший прогноз, 5-летняя выживаемость даже при использовании современных программ химиотерапии составляет не более 20%. Прогностическую роль для больных с 4-й стадией нейробластомы имеет локализация метастазов: дети, имеющие метастазы только в отдаленные лимфатические узлы, имеют гораздо лучший прогноз, чем больные с костными метастазами. В лечении этой группы

больных с крайне неблагоприятным прогнозом даже использование мегадозной химиотерапии (мелфалан, вепезид) и тотального облучения тела с аутологичной трансплантацией костного мозга не принесло ожидаемых результатов. В настоящее время проводятся исследования по применению нового класса химиотерапевтических препаратов (ингибиторов топоизомеразы I, таких как топотекан и иринотекан) и иммунотерапии у больных с резистентными формами нейробластомы и при прогрессировании заболевания (Детский госпиталь St. Jude, США). Факторы, влияющие на прогноз при нейробластоме у детей, представлены в табл. 9.7.

Таблица 9.7

Прогностические факторы при нейробластоме у детей

Фактор	Благоприятно	Неблагоприятно
Возраст	до 1 года	старше 1 года
Стадия	1-3, 4S	4
Гистология	зрелая (ганглионейробластома)	незрелая
N-тус-амплификация	отсутствие	наличие (> 100 копий)
Делеция 1p	отсутствие	наличие
Уровень ЛДГ	нормальный	повышенный
Уровень ферритина	нормальный	повышенный
NSE	< 100 мкг/л	> 100 мкг/л
Тип лечения	агрессивное использование всех методов лечения	сдержанное, однокомпонентное
Ответ опухоли на лечение	быстрый	медленный

В современных стандартных режимах химиотерапии используют препараты платины (цисплатин, карбоплатин), эпиподофилотоксины (VP-16, VM-26), дакарбазин, адрибластин, циклофосфан, ифосфамид, винкалкалоиды (винкристин, виндезин).

По данным разных авторов, выживаемость больных с нейробластомой в целом составляет около 50% (49–55%), по стадиям:

1 стадия	100%;
2 стадия	94%;
3 стадия	60%;
4 стадия	10–20%;
4S стадия	75%.

4S СТАДИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Эта ситуация встречается почти исключительно у детей в возрасте до 1 года. Несмотря на наличие отдаленных метастазов в кожу, печень и костный мозг, в этом возрасте часто наблюдаются спонтанные рег-

рессии через несколько месяцев от момента диагностики. Первичная локализация чаще всего — надпочечник с малым размером опухоли. Необходимо подчеркнуть, что дети до 1 года, имеющие метастазы в кости или в отдаленные лимфатические узлы, должны рассматриваться как имеющие 4-ю стадию заболевания и должны лечиться более интенсивно, хотя прогноз у таких больных много лучше, чем у старших детей с 4-й стадией процесса.

Несмотря на принципиально хороший прогноз у малышей с 4S стадией, некоторые больные могут погибать из-за дыхательных расстройств, вызванных сдавлением грудной клетки огромной печенью. При опасности развития дыхательных расстройств применяется облучение печени в низких дозах (4–8 Гр) или химиотерапия малыми дозами (винкристин и циклофосфан). У части больных (примерно в 10% случаев) процесс может прогрессировать до классической 4-й стадии, но чаще всего это можно предвидеть, анализируя наличие отрицательных прогностических факторов — маркеров опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bertold F.* Neuroblastom// *Monatsschr. Kinderheilkd.* — 1994. — Vol. 142. — P. 296–310.
- Bertold F., Harms D., Lampert F. et al.* Risk factors in neuroblastoma of infants in *Contrib. Oncol.*// Basel, Karger, 1990. — Vol. 41. — P. 101–117.
- Bertold F., Hunneman D., Kaser H. et al.* Neuroblastoma screening: arguments from retrospective analysis of three German neuroblastoma trials// *Am. J. of Ped. Hem./Oncol.* — 1991. — Vol. 13. — P. 65–68.
- Broudeur G. M.* Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastomas// *EJC.* — 1995. — Vol. 31A. — P. 505–510.
- Broudeur G. M., Castleberry R. P.* Neuroblastoma in *Principles and Practice of Pediatric Oncology* by P. F. A. Pizzo and D. G. Poplack. — 1997. — P. 761–797.
- Broudeur G. M., Pritchard J., Bertold F. et al.* Revisions in the international criteria for neuroblastoma Diagnosis, staging and response to treatment// *JCO.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1466–1477.
- Broudeur G. M., Seeger R. C., Sather H. et al.* Clinical implications of oncogenactivation in human neuroblastomas// *Cancer.* — 1986. — Vol. 58. — P. 541–545.
- Castleberry R. P.* Neuroblastoma// *EJC.* — 1997. — Vol. 33, № 9. — P. 1430–1438.
- Enans A. E., Angio G. J., Randolph J. A.* A proposed staging for children with neuroblastoma// *Cancer.* — 1971. — Vol. 27. — P. 374–478.
- Ohnuma N., Takahashi H., Kaneko M. et al.* Treatment Combined with Bone Marrow Transplantation for Advanced neuroblastoma// *MPO.* — 1995. — Vol. 24. — P. 181–187.
- Pochedly C. (Ed.)* Neuroblastoma: Tumor Biology and Therapy. — CRC Press, 1990.
- Shimada H., Chatten J., Newton J.* Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas// *JNCI.* — 1984. — Vol. 73. — P. 405–413.

В 1814 г. доктором Ranse опухоль почки, обнаруженная у маленького ребенка, впервые была расценена как злокачественная. Затем подробное описание этой опухоли было дано хирургом Max Wilms, в честь него эта опухоль и была названа опухолью Вилмса.

Долгое время, приблизительно в течение ста лет, эта опухоль считалась убийцей детей. По частоте распространения среди всех злокачественных опухолей она занимает пятое место и встречается с частотой 1 на 100 000 детей. Среди мальчиков и девочек частота ее возникновения приблизительно одинаковая. Нередко опухоль диагностируется уже при рождении ребенка, но пик диагностики опухоли Вилмса приходится на возраст 2–3 года. Старше восьмилетнего возраста эта опухоль выявляется очень редко. Опухоль Вилмса может быть двухсторонней. Поражение обеих почек встречается в 8% случаев и чаще бывает у детей до двух лет.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

В последнее время в понимании молекулярной биологии опухоли Вилмса произошел заметный прогресс. Отмечено, что опухоль Вилмса нередко сочетается с врожденными пороками, такими как аниридия, гемигипертрофия, пороки гениталий (крипторхизм, гипоспадия, псевдогермафродитизм), особенно у мальчиков. Также опухоль Вилмса диагностируется преимущественно среди пациентов с такими синдромами, как Denys-Drash-синдром, WAGR-синдром, синдром Beckwith-Wiedemann.

Пациенты с опухолью Вилмса имеют нормальный кариотип, однако у них, также как и у больных с аниридией, имеются структурные повреждения короткого плеча 11-й хромосомы. Недавно установлено, что предполагаемый ген опухоли Вилмса WT1 находится в 13-м локусе, а WT2 в 15-м локусе короткого плеча 11-й хромосомы. Оказалось, что этот ген первично экспрессируется в бластемных клетках почки в критический период ее внутриутробного развития. Он кодирует цинк-протеин, который, как предполагается, играет роль опухолевого супрессора. Однако в тех случаях, когда нет потери ни в 11p13,

ни в 11p15, видимо, есть повреждение другого гена, который находится вне этих двух локусов. Установлено, что для развития опухоли Вилмса необходим каскад молекулярно-генетических повреждений, в результате которых создаются патофизиологические условия для размножения и распространения популяции клеток-мишеней с патологическим генотипом. Как следствие этого, происходит увеличение патологического клона клеток и соответственно прогрессия роста опухоли.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛИ

Опухоль Вилмса характеризуется огромным морфологическим разнообразием, демонстрируя широкий клеточный и тканевый спектр. Термины «нефробластома» и «опухоль Вилмса» являются синонимами, хотя первый в большей степени определяет природу опухоли, однако второй в силу исторически сложившейся традиции используется чаще. *Макроскопически* нефробластома представляет собой опухоль, развивающуюся в любой части почечной паренхимы. По структуре опухоль гетерогенная с участками кистозного характера, некрозом и кровоизлияниями. Опухоль, развиваясь в почечной паренхиме и увеличиваясь в размерах, практически всегда деформирует чашечно-лоханочный аппарат почки. Нередко опухоль распространяется за капсулу почки в окружающие ткани. Почечные сосуды, мочеточник могут быть вовлечены в опухолевый процесс. Региональные лимфоузлы поражаются чаще, отдаленные лимфоузлы — реже, так как метастазирование преимущественно имеет гематогенный характер.

Микроскопически — это эмбриональная опухоль, гистологическая картина которой чрезвычайно разнообразна. Классическая нефробластома микроскопически представляет сочетание трех клеточных типов: бластемного, стромального и эпителиального. Незрелые клетки почечной паренхимы называются клетками почечной бластемы. Каждый клеточный тип может быть представлен в разной степени и даже отсутствовать. Выраженность каждого гистологического признака имеет разное прогностическое значение. Тактика лечения определяется не только стадией процесса, но и гистологическим вариантом опухоли.

Согласно рекомендациям SIOP-протокола, нефробластома по степени злокачественности и прогнозу гистологически может быть разделена на три основные группы. В каждой гистологической группе выделяется несколько подгрупп.

I. Нефробластома низкой степени злокачественности (благоприятный гистологический вариант):

— кистозная, частично дифференцированная нефробластома;

- нефробластома с признаками фиброаденоматоза;
- высокодифференцированная эпителиальная нефробластома;
- мезобластная нефробластома.

II. Нефробластома средней степени злокачественности (стандартный гистологический вариант):

- нефробластома смешанного типа;
- эпителиальная нефробластома разной степени дифференциации;
- нефробластома с большим количеством бластемных клеток;
- нефробластома с богатой стромой (включая фетальный рабдомиоматозный подтип);
- нефробластома с тотальным или субтотальным регрессом опухоли.

III. Нефробластома высокой степени злокачественности (неблагоприятный гистологический вариант):

- нефробластома с анаплазией клеток;
- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома.

В NWTs протоколе (США) благоприятный и стандартный гистологический варианты объединены в один гистологический тип – благоприятный.

Некоторые авторы светлоклеточную саркому и рабдоидную саркому почки не относят к истинным нефробластомам. В SIOP-протоколе светлоклеточная саркома оставлена в группе опухолей высокой степени злокачественности, а рабдоидная саркома исключена. Роль патоморфолога в корректной диагностике опухоли Вилмса двойная. Помимо определения гистологического варианта патоморфолог устанавливает точную стадию процесса, гистологически подтверждая поражение тех или иных органов и тканей, т. е. хирург в момент операции устанавливает стадию приблизительно, т. е. макроскопически.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Больные, страдающие опухолью Вилмса, не имеют каких-то определенных клинических симптомов. Чаще всего обнаружение опухоли является случайной находкой, причем опухоль выявляется почти всегда родителями ребенка во время игры или купания.

Гематурия (как макро-, так и микро-) – один из симптомов опухоли Вилмса, который встречается у одного из четырех пациентов.

В 25% случаев регистрируется повышение АД, однако маленькие дети редко жалуются на головную боль, а врач редко связывает этот симптом с опухолевым поражением почки.

Повышение температуры, боли в животе, желудочно-кишечные проблемы могут быть симптомами опухоли, однако они не являются обязательными и редко именно они заставляют заподозрить опухоль.

Первыми симптомами может быть и клиника острого живота в результате разрыва капсулы опухоли. Такие дети попадают на операционный стол, и обнаружение опухоли может быть неожиданной находкой. Опухоль очень нежная и должна пальпироваться настолько осторожно, насколько это возможно, чтобы избежать разрыва капсулы во время осмотра.

ДИАГНОСТИКА

Анализ крови не выявляет каких-то изменений, специфичных для опухоли Вилмса. Чаще всего можно отметить гипохромную анемию, незначительный лейкоцитоз и увеличение СОЭ, однако эти изменения не являются постоянными. Специфических изменений в биохимических исследованиях также не отмечено.

В анализе мочи может быть белок, лейкоцитурия, гематурия, однако и эти изменения выявляются не всегда. Исследование мочи на наличие катехоламинов является необходимым в плане дифференциальной диагностики с нейробластомой.

Внутривенная урография и ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства являются самыми необходимыми для диагностики этого вида опухоли. Используя эти два метода, опухоль Вилмса может быть диагностирована в 95% случаев до оперативного вмешательства.

УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства является необходимым и первым исследованием, которое должно выполняться во всех случаях обнаружения опухоли в животе у детей. Это исследование является простым, быстрым и неинвазивным. Оно полезно также в дифференциальной диагностике между кистой и опухолью, очень помогает в обнаружении небольшой опухоли во второй почке, выявляет метастатическое поражение печени, поражение забрюшинных лимфоузлов. УЗИ используется и для оценки эффекта проводимого лечения. Этот метод является основным в период наблюдения за пациентом после завершения программы лечения.

Внутривенная урография — очень информативный диагностический метод. На урограмме можно определить размеры и локализацию опухоли, изменения со стороны чашечно-лоханочного аппарата, который чаще всего деформирован, сдавлен. Особое внимание должно быть обращено на функционирование второй почки, что прекрасно оценивается по урограммам.

В последние годы в диагностике опухоли Вилмса широко используется КТ брюшной полости. Она может заменить УЗИ и внутривенную урографию. Этот метод весьма полезен в сомнительных случаях. Минимальное поражение второй почки, метастатическое поражение печени, поражение парааортальных лимфоузлов, распространение



Рис. 10.1. КТ.
Опухоль Вилмса слева



Рис. 10.2. КТ.
Двусторонняя опухоль Вилмса

процесса по нижней полой вене могут быть выявлены только на КТ. В связи с этим исследования последних лет рекомендуют КТ как обязательный диагностический метод. В последние годы МРТ наряду с КТ занимает одно из ведущих мест в диагностике (рис. 10.1 и 10.2).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, производимое в двух проекциях, является рутинным и обязательным методом. Оно производится с целью выявления метастатического поражения легких. В настоящее время предпочтительнее при первичном обследовании производить КТ органов грудной клетки, так как это исследование позволяет выявить микрометастазы, которые не диагностируются при рутинном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (рис. 10.3).



Рис. 10.3. КТ. Метастазы опухоли Вилмса в легкие

Почечная ангиография не является рутинным методом в детской онкологии и должна выполняться только в отдельных случаях, а именно: при опухолях подковообразной почки, в случаях двустороннего поражения.

Другие диагностические методики рекомендуются только в отдельных случаях, когда выявляются какие-либо определенные симптомы или при определенном гистологическом варианте опухоли.

Биопсия. Для морфологического подтверждения диагноза необходимо выполнение биопсии. В настоящее время чаще всего используется чрезкожная аспирационная биопсия почки. Однако этот метод имеет ряд недостатков:

1. Малое количество получаемого материала, обычно недостаточное для определения гистологического варианта опухоли.
2. Чрезкожная биопсия может быть причиной разрыва капсулы опухоли.

В связи с этим, ряд ведущих зарубежных центров рекомендует ее проведение только в сомнительных случаях. Российская школа сегодня считает аспирационную биопсию обязательной во всех случаях.

Дифференциальный диагноз. В первую очередь следует исключить нейробластому забрюшинной локализации. В этом случае на УЗИ и внутривенной урографии почка чаще всего не изменена, чашечно-лоханочный аппарат не деформирован, однако изменено местоположение почки. При нейробластоме надпочечника почка смещена книзу, при поражении симпатических ганглиев — почка заметно смещена латерально от позвоночника. В дифференциальном диагнозе также помогает исследование мочи на катехоламины.

Если опухоль почки выявляется в возрасте до 6 месяцев, то это чаще всего мезобластная нефрома. Светлоклеточная саркома — нечастая опухоль почки, однако в случае поражения костей всегда следует думать в первую очередь об этом виде опухоли. Гистологический диагноз в первом и втором случае будет иметь решающее значение. Если опухоль почки диагностируется после 12 лет, то надо подумать о карциноме почки.

Доброкачественные кистозные поражения почечной ткани нередко имитируют клиническую картину опухоли Вилмса, однако УЗИ и внутривенная урография рассеивают эти сомнения.

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время двумя ведущими школами детских онкологов (SIOP и NWTС — национальная программа по опухоли Вилмса в США) предложена единая стадийная классификация для пациентов с опухолью Вилмса. Она включает 5 стадий опухолевого распространения и проводится по результатам операции.

I. Опухоль ограничена почкой и полностью удалима.

II. Опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалима, гистологически подтверждена:

- инвазия за капсулу почки (околопочечная и околоворотная клетчатка);

- инвазия лимфоузлов ворот почки и парааортальных лимфоузлов (при отсутствии поражения лимфоузлов регистрируется II(N-) стадия, при их вовлечении – II(N+) стадия);
- инвазия экстраренальных сосудов;
- инвазия мочеточника.

III. Опухоль выходит за пределы капсулы почки, неполное удаление или:

- дооперационная биопсия (по данным немецких авторов – это II стадия);
- разрыв капсулы почки до или во время операции;
- метастазы по брюшине;
- поражение абдоминальных лимфоузлов;
- опухоль за пределами хирургического разреза.

IV. Отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости, головной мозг и др. органы).

V. Двусторонняя нефробластома.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Четко установлено, что пациенты с благоприятным и стандартным гистологическим вариантами опухоли имеют лучший прогноз, чем с неблагоприятным гистологическим вариантом опухолевого поражения.

Вторым важным прогностическим фактором является степень распространения опухолевого процесса. Коэффициент выживаемости уменьшается от I стадии к IV. Исход у больных с II+ стадией может быть сравним с III стадией заболевания. Исход заболевания у больных с билатеральной опухолью зависит от степени поражения обеих почек и чувствительности опухоли к лечению. На современном этапе отмечается высокое прогностическое значение выявленных хромосомных поломок.

В последние годы достигнуты большие успехи в лечении опухоли Вилмса. Более чем 80% пациентов могут быть полностью излечены, а при метастатическом поражении легких выживаемость приблизилась к 60%. Больные с билатеральным поражением также имеют высокий шанс на успех.

В настоящее время в лечении опухоли Вилмса используется сочетание трех методов: оперативного, лучевого и химиотерапевтического. В связи с блестящими результатами лечения этого вида опухолевого поражения в последние годы были изменены некоторые подходы к лечению, позволившие уменьшить риск возможных осложнений без ухудшения отдаленных результатов. Так, из большинства протоколов

был исключен циклофосфан, так как он увеличивал риск стерилизации детей с опухолью Вилмса, которые высоко курабельны. Также были сужены показания к лучевому лечению, без ухудшения выживаемости.

Хирургическое лечение. Тотальное удаление опухоли является ключевым моментом в лечении. В первую очередь следует определить время операции во взаимосвязи с терапевтическими методами лечения.

Детские онкологи из США предпочитают начинать лечение с операции, позволяющей произвести точное хирургическое и патоморфологическое стадирование опухолевого процесса и получить четкий гистологический диагноз. Эти два фактора имеют решающее значение в выборе последующей терапии. Однако при распространенном опухолевом поражении или при тромбозе нижней полой вены, а также в ряде других случаев оперативное лечение не может быть первичным, в этих случаях лечение начинается с химиотерапии. Европейская школа детских онкологов считает, что хирургическое лечение не должно быть первичным.

На основании значительного опыта и полученных результатов Международное общество детских онкологов (SIOP) рекомендует начинать лечение с предоперационного курса химиотерапии, который позволяет уменьшить размеры первичной опухоли, что, в свою очередь, уменьшает частоту разрыва капсулы опухоли и делает хирургическое вмешательство более радикальным. Очень важны технические моменты операции, которые хорошо определены в SIOP-протоколе. Опухоль должна удаляться через большой абдоминальный разрез (не забрюшинный).

При перевязке сосудов хирург должен стараться в первую очередь перевязать почечную вену, затем почечную артерию. Почечная вена должна быть тщательно исследована на предмет ее инвазии опухолью, или тромбоза (опухолевая эмболия). Любые тромбы должны быть удалены и исследованы гистологом. Нижняя полая вена может быть также инфильтрирована или тромбирована опухолью.

Почка с опухолью должна быть удалена очень широко, вместе с прилежащими лимфоузлами и перитонеальными тканями. Если опухоль прорастает в диафрагму или т. рsoas, брюшину, полезнее увеличить разрез, чем рисковать разрывом капсулы опухоли во время ее удаления. Надпочечник может быть сохранен, если он не вовлечен в опухолевый процесс, за исключением случаев поражения верхнего полюса почки.

Мочеточник должен быть перевязан и резецирован так низко, как это возможно, предпочтительнее на уровне мочевого пузыря. Подозрительные или пораженные лимфоузлы должны быть удалены, удаление парааортальных лимфоузлов не является необходимым, если они не поражены, однако один парааортальный лимфоузел должен

быть взят на исследование. Брюшная полость должна быть осмотрена полностью, и все подозрительные на поражение ткани должны быть удалены, при невозможности удаления — биопсированы.

Противоположная почка и печень должны быть осмотрены. Ложе опухоли может быть отмечено рентгеноконтрастными скрепками (металлические скрепки нежелательны из-за последующих КТ и МРТ исследований, так как будут создаваться артефакты). Очень важно, чтобы хирург послал патологоанатому весь удаленный операционный материал и четко описал распространение опухолевого процесса. Необходима тесная связь между патологоанатомом и хирургом для того, чтобы правильно было произведено послеоперационное стадирование.

Без сомнения, самым важным является выполнение операции в самый оптимальный период, то есть опухоль должна быть уменьшена химиотерапией максимально, что делает операцию более легкой, безопасной и уменьшает риск разрыва капсулы. За исключением острых показаний к оперативному вмешательству (разрыв капсулы и клиника острого живота, некупируемая макрогематурия) нет необходимости в срочном оперативном вмешательстве.

Лучевая терапия. Долгое время оперативный подход был единственным методом лечения. После того как лучевая терапия была добавлена к оперативному методу, эффективность лечения значительно увеличилась. Однако длительный опыт применения лучевого метода лечения выявил ряд тяжелых побочных эффектов, таких как влияние на рост костей и мягких тканей. В последние годы достигнуты успехи в лечении опухоли Вилмса химиотерапией, что позволило уменьшить показания к лучевому лечению без потери эффективности лечения. Сейчас ясно, что пациенты с I и II(N-) стадией заболевания не нуждаются в применении лучевой терапии. Постоперационная лучевая терапия нужна в группах с плохим прогнозом, то есть у больных со II(N+) стадией при поражении лимфоузлов, у больных с III стадией заболевания, а также при неблагоприятном гистологическом варианте опухоли, за исключением I стадии заболевания. Доза лучевой терапии определяется степенью опухолевого распространения. Поле лучевой терапии определяется операционными находками и объемом опухолевого поражения. Объем облучения может колебаться от ложа удаленной почки до облучения всей брюшной полости (например, при разрыве капсулы почки). В случае метастатического поражения легких возможно применение лучевой терапии в дозе 15 Гр. При метастатическом поражении печени также возможно облучение в дозе 20 Гр.

Химиотерапия. В настоящее время современные методы ХТ позволили значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с опухолью Вилмса. Большая роль отводится дооперационной ХТ, которая способна уменьшить размеры опухоли, предотвратить разрыв капсулы опухоли во время операции, сделать оперативное вмешательство менее травматичным.

Самыми эффективными химиопрепаратами являются винкристин, адрибластин, ифосфамид, актиномицин Д, карбоплатин. В настоящее время с целью уменьшения кардиотоксичности используется эпирубицин. В большинстве протоколов циклофосфан исключен, так как увеличивает риск стерилизации у детей с опухолью Вилмса.

Особые группы больных. Среди пациентов с опухолью Вилмса следует выделить несколько особых групп.

1. Больные в возрасте до 6 месяцев представляют особую группу по ряду причин. Эти пациенты чаще всего имеют мезобластный вариант опухоли и I стадию заболевания. Опухоль обычно хорошо удалима и не требует предоперационного курса химиотерапии. Лечение нередко заканчивается только оперативным вмешательством. Однако если после операции диагностируется II или III стадии заболевания, то в этом случае пациенты лечатся согласно протоколу для установленной стадии болезни. Если эти больные первично имеют опухоль очень больших размеров, то может быть показан предоперационный курс химиотерапии винкристином.

2. Больные с билатеральным поражением. До недавнего времени эти больные имели чрезвычайно плохой прогноз, однако сейчас эти пациенты не считаются безнадежными, они требуют индивидуального подхода. Ключевым моментом в определении тактики лечения является точность определения степени поражения обеих почек. В этих случаях бывает полезна двусторонняя артериография. Предоперационный курс ХТ следует продолжать до тех пор, пока имеет место уменьшение опухоли. Затем следует оперативное вмешательство, одно или двустороннее, чаще всего резекция почки с опухолью. Во время операции следует стремиться к сохранению максимального количества нормальной почечной ткани.

Постоперационная ЛТ может быть использована, если она необходима, но надо максимально избегать лучевого повреждения оставшейся почечной ткани. Доза лучевого лечения может быть 12 Гр. Постоперационная ХТ проводится согласно стадии заболевания и гистологической картине опухоли.

Рецидивы. Около 90% рецидивов возникают в течение первых 24 месяцев от начала терапии. Рецидив может быть или в виде местного возобновления роста опухоли, или метастатического поражения. Локальные рецидивы могут быть внутрибрюшинные, тазовые или забрюшинные и имеют серьезный прогноз. Чаще всего рецидивы возникают у больных с поражением верхнего полюса почки, с опухолями больших размеров и при разрыве капсулы опухоли. Лечение рецидивов требует также индивидуального подхода. Желательно использование более эффективных химиотерапевтических препаратов: карбоплатина, вепезида, ифосфамида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beckwith J. B.* Pathological aspects of renal tumors in children// Pediatric tumors of genitourinary tract/ Ed. by Broecker D., Klein F.— N. Y., 1988.— P. 25–47.
- Fernbach S. K., Feinstein K. A.* Renal tumors in children// Sem. Roentgenol.— 1995.— Vol. 30.— P. 200–217.
- Green D. M., Breslow N. E., Norkool P.* Screening of children with hemihypertrophy, aniridia and Beckwith–Wiedemann syndrome in patients with Wilms' tumor// Med. Pediatr. Oncol.— 1993.— Vol. 21.— P. 188–192.
- Horwitz J. R., Ritchey M. L., Morsness J.* Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors// J. Pediatr. Surg.— 1996.— Vol. 31.— P. 1020–1026.
- Pochendly C., Baum E. S.* Wilms' tumor. Clinical and biological manifestations.— N. Y., 1984.— P. 301–313.
- Regolado J. J., Rodrigues M., Folegano S.* Bilaterally multicentric synchronous Wilms' tumor: successful conservative treatment despite persistence of nephrogenic rests// Med. Pediatr. Oncol.— 1997.— Vol. 28.— P. 420–423.
- Schmidt D., Harms D., Leuschner J.* Malignant renal tumors of childhood// Pathol. Res. Pract.— 1992.— Vol. 188.— P. 1–15.
- Zuppan C. W., Beckwith J. B., Weeks D. A., Luckey D. W.* The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilms' tumor// Cancer.— 1991.— Vol. 68.— P. 385–394.

Остеогенная саркома — наиболее частая первичная опухоль костей у детей, занимает шестое место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Опухоль происходит из примитивной кость-формирующей мезенхимы, характеризуется продукцией остеоида при злокачественной пролиферации веретенноклеточной стромы. Пик заболеваемости приходится на 2-ю декаду жизни. У мальчиков частота заболевания выше, тогда как в более раннем возрасте преимущественно болеют девочки (у которых в этот период костный возраст больше, нежели у мальчиков).

ЭТИОЛОГИЯ

Развитие опухоли имеет некоторую связь с быстрым ростом кости. Дети, страдающие остеосаркомой, как правило, выше ростом, по сравнению с возрастной нормой, и болезнь поражает наиболее быстро растущие части скелета.

Развитие костных опухолей часто ассоциируется с травмой, но скорее травма привлекает внимание врача и заставляет провести рентгенологическое исследование.

Единственный агент внешней среды, известный как стимулятор костных сарком, — ионизирующее излучение. Причем интервал между воздействием этого фактора и возникновением остеосаркомы может быть от 4 до 40 лет (в среднем 12–16 лет).

Среди страдающих болезнью Педжета 2% заболевают остеосаркомой, часто с множественным поражением костей.

Наличие доброкачественных опухолей костей (остеохондромы, энхондромы и т. д.) увеличивает риск заболевания остеосаркомой.

Среди пациентов, излеченных от ретинобластомы, 50% вторичных опухолей приходится на остеосаркому (ретинобластома — опухоль, часто имеющая наследственный характер), и при обоих заболеваниях встречаются одинаковые изменения в 13-й паре хромосом.

Важную роль в патогенезе остеогенной саркомы играет мутация опухоль-супрессирующего гена Р-53. В некоторых случаях на развитие опухоли оказывает влияние также и инактивация других опухоль-супрессирующих генов — RB1 (ретинобластома-супрессирующий ген,

что подтверждает определенную связь этих заболеваний), DCC ген, выделенный из клеток колоно-карциномы (предполагают, что этот ген локализован в длинном плече 18-й хромосомы, которое часто отсутствует в клетках человеческой остеосаркомы).

В настоящее время внимание исследователей привлекает изучение активности MDR гена, определяющего резистентность к лекарственной терапии, которая связана с Р-гликопротеинами, выделяемыми клетками остеосаркомы. Эти протеины обеспечивают защиту опухолевой клетки, снижая аккумуляцию ею химиопрепаратов.

ВАРИАНТЫ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ

Диагноз остеогенной саркомы (ОС) основывается на гистопатологических критериях в совокупности с рентгенологическими данными. Стандартные гистологические варианты остеосаркомы — остеобластическая (50%), хондробластическая (25%) и фибробластическая — менее 20%

Редкие варианты ОС. *Телеангиэктатическая* — рентгенологически напоминает аневризмальную костную кисту и гигантоклеточную опухоль, проявляется наличием литических очагов со слабо выраженным склерозом (рис.11.1). Течение заболевания и ответ на химиотерапию практически не отличается от стандартных вариантов остеосаркомы.

Юкстакортикальная (параоссальная) — исходит из коркового слоя кости, опухолевая ткань может со всех сторон окружать кость, но, как правило, не проникает в костномозговой канал. Мягкотканый компонент отсутствует, поэтому рентгенологически опухоль трудно отличить от остеоида. Как правило, эта опухоль низкой степени злокачественности, течет медленно, почти не дает метастазов. Тем не менее параоссальная остеосаркома требует адекватного хирургического лечения, практически такого же, как стандартные варианты опухоли. В противном случае эта опухоль рецидивирует, и при этом опухолевый компонент меняет степень злокачественности на более высокую, что и определяет прогноз заболевания.

Периоссальная — так же, как и параоссальная, располагается по поверхности кости и имеет сходное течение. Опухоль имеет мягкотканый компонент, но не проникает в костномозговой канал.

Интраоссальные опухоли с низкой степенью злокачественности, хорошо дифференцированы, с минимальной клеточной атипией, могут быть расценены как доброкачественная опухоль. Но они также имеют тенденцию к местному рецидивированию с изменением опухолевого компонента на более злокачественный вариант.

Мультифокальная — проявляется в виде множественных очагов в костях, похожих друг на друга. Не ясно до конца, появляются ли они сразу или происходит быстрое метастазирование из одного очага. Прогноз заболевания фатальный.

Экстраскелетная остеосаркома — редкая злокачественная опухоль, характеризующаяся продукцией остеоида или костной ткани, иногда вместе с хрящевой тканью — в мягких тканях, чаще всего нижних конечностей. Но встречаются и поражения других областей, таких как гортань, почки, пищевод, кишечник, печень, сердце, мочевого пузыря и др. Прогноз заболевания остается плохим, чувствительность к химиотерапии очень низкая. Диагноз экстракелетной остеосаркомы может быть установлен только после исключения наличия костных очагов опухоли.

Мелкоклеточная остеосаркома — высокозлокачественная опухоль, по своему морфологическому строению отличается от других вариантов, что определяет и ее название. Наиболее часто эта опухоль локализуется в бедренной кости. Мелкоклеточная остеосаркома (дифференциальный диагноз с другими мелкоклеточными опухолями) обязательно продуцирует остеоид.

Остеосаркома таза — несмотря на улучшение общей выживаемости при остеосаркоме, имеет очень плохой прогноз. Опухоль характеризуется быстрым и широким распространением в ткани и вдоль них, так как в силу анатомического строения таза не встречает на своем пути значительных фасциальных и анатомических барьеров.



Рис. 11.1. Рентгенограмма.
Остеогенная саркома
большеберцовой кости

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время принята следующая классификация остеосарком (ОКМО РОГ/США, 1980):

IA. Высоккодифференцированная опухоль. Очаг ограничен естественным барьером, препятствующим распространению опухоли. Отсутствии метастазов.

IB. Высоккодифференцированная опухоль. Очаг распространяется за пределы естественного барьера. Отсутствии метастазов.

IIA. Низкодифференцированная опухоль. Очаг ограничен естественным барьером. Отсутствии метастазов.

IIB. Низкодифференцированная опухоль. Очаг распространяется за пределы естественного барьера. Отсутствии метастазов.

III. Наличие регионарных и отдаленных метастазов, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Главным клиническим признаком остеосаркомы является боль над пораженной областью. Боль тупая, постоянная, с постепенным нарастанием интенсивности. Характерным симптомом являются ночные боли. У $3/4$ больных может присутствовать мягкотканый компонент. Конечность увеличена в объеме, часто выглядит отечной. Боль и увеличение объема приводят к нарушению функции. Длительность анамнеза составляет в среднем 3 месяца.

Характерно поражение метафизов длинных трубчатых костей. Наиболее частая локализация (примерно 50% случаев) — область коленного сустава — дистальная часть бедра и проксимальная часть большеберцовой кости. Часто также поражается проксимальная часть плечевой кости и бедренной кости и средняя треть бедренной кости. Поражение плоских костей, особенно таза, в детском возрасте встречается менее чем в 10% случаев (рис. 11.2).

Остеосаркома обладает огромной тенденцией к развитию гематогенных метастазов. К моменту установления диагноза 10–20% пациентов уже имеют макрометастазы в легких, выявляемые рентгенологически. Но уже около 80% пациентов к моменту установления диагноза имеют микрометастазы в легких, не выявляемые рентгенологически, иногда видимые при компьютерной томографии. Поскольку кости не имеют развитой лимфатической системы, раннее распространение остеосаркомы в регионарные лимфоузлы встречается редко, но если это имеет место, то является плохим прогностическим признаком. Другие зоны метастазирования — кости, плевра, перикард, почки, ЦНС.

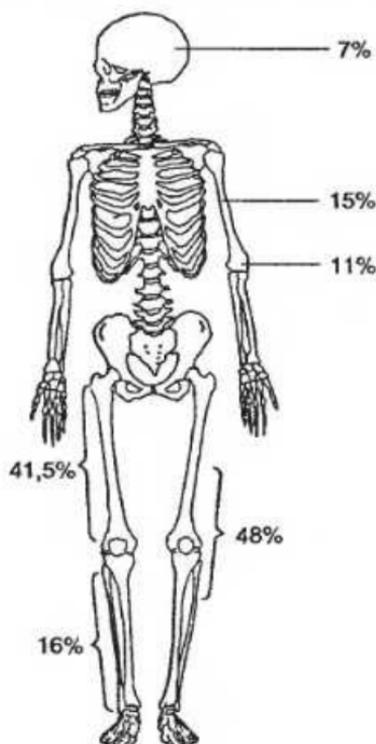


Рис. 11.2. Локализация первичной опухоли при остеогенной саркоме

Остеосаркома обладает и локальным агрессивным ростом, может распространяться на эпифиз и близлежащий сустав (чаще всего поражаются коленный и плечевой суставы), распространяясь вдоль внутрисуставных структур, через суставной хрящ, через перикапсулярное пространство, или прямым путем, вследствие патологического перелома, и образовывать не прилежащие к ней очаги-сателлиты — «skip»-метастазы.

ДИАГНОСТИКА

Полное рентгенологическое исследование. Это исследование позволяет заподозрить наличие остеосаркомы у пациента, а также выявляет наличие мягкотканного компонента, патологического перелома, определяет размеры опухоли и оптимальный уровень проведения биопсии.

Рентгенологические признаки остеосаркомы (рис. 11.3):

- метафизарная локализация в длинных трубчатых костях;
- наличие склеротических и литических очагов в кости, наличие васкуляризации;
- очаги патологического остеобразования в мягких тканях;
- нарушение целостности надкостницы с образованием «козырька» или «треугольника Кодмена»;
- игольчатый периостит «спикулы» (разрастание периоста в виде иголочек, расположенных перпендикулярно поверхности кости).

Рентгенография легких позволяет выявить макрометастазы (рис. 11.4).

Но множество рентгенологических находок могут вводить в заблуждение:

- высокодифференцированная опухоль;
- литические очаги или очаги с минимальным склерозом;
- ограничение очага костномозговым каналом;
- нетипичная периостальная реакция;
- редкая интраоссальная локализация;
- редкая скелетная локализация (мягкие ткани, череп, ребро и т. д.).

Морфологическое исследование опухоли. Одной из частых причин невозможности проведения органосохраняющей операции является неудачно проведенная биопсия с местным обсеменением опухолевыми клетками, развитием патологического перелома. Поэтому биопсия должна проводиться хирургом, и предпочтительнее проводить трепан-



Рис. 11.3. Рентгенограмма. Остеогенная саркома дистального метафиза бедренной кости



Рис. 11.4. Рентгенограмма. Остеогенная саркома. Метастазы в легкие

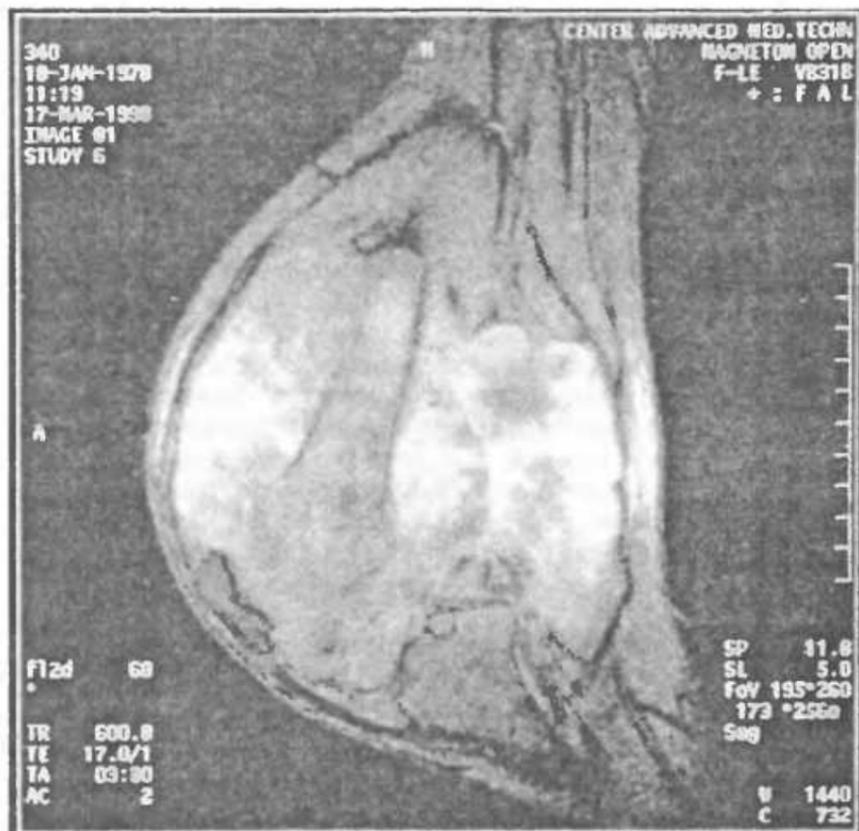


Рис. 11.5. МРТ. Остеогенная саркома бедренной кости:

1 — костный компонент; 2 — мягкотканый компонент

нобиопсию, нежели ножевую биопсию (для максимальной защиты прилежащих к опухоли тканей от контакта с биоптатом).

Остеосцинтиграфия (ОСГ) с Te^{99} позволяет выявить другие очаги в костях, хотя повышение накопления изотопа не является специфическим. При проведении ОСГ в динамике по изменению процента накопления изотопа в очаге до и после химиотерапии можно достаточно точно судить об эффективности химиотерапии. Значительное снижение процента накопления изотопа в очаге достаточно точно коррелирует с хорошим гистологическим ответом опухоли на химиотерапию.

Компьютерная томография (КТ) osaga позволяет выявить точную локализацию опухоли, ее размеры, отношение опухоли к окружающим тканям, распространение ее на сустав. КТ легких позволяет выявить микрометастазы, не выявляемые рентгенологически.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — наиболее точный метод контрастирования опухоли, выявляющий ее отношение к окружающим тканям, сосудисто-нервному пучку, а также позволяющий определить динамику процесса при проведении химиотерапии, ее эффективность и, соответственно, планировать объем операции. В настоящее время МРТ проводится с контрастом, содержащим гадолиний, который накапливается по периферии опухоли, четко отграничивая ее (рис. 11.5).

В крупнейших онкологических клиниках мира используется усовершенствованный метод — DEMRI — динамический захват контрастного вещества, определяемый при МРТ. С помощью компьютера производится количественное определение (в %) опухолевых клеток, накапливающих контраст до и после химиотерапии, тем самым определяя гистологический ответ опухоли на лечение еще в предоперационный период.

Ангиография проводится перед операцией. Этим методом выявляют, свободны или нет сосуды от опухоли, что определяет объем операции. При наличии в сосудах опухолевых эмболов проведение органосохраняющей операции невозможно.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Факторы прогноза (по данным исследований COSS-77-91, Германия):

1. **Определение объема опухолевой массы.** Производится до начала лечения.

Для опухолей эллипсоидной формы:
длина × ширина × толщина × 0,52.

Для опухолей дискретного типа: длина × ширина × толщина × 0,785.

Пациенты распределяются по группам, в зависимости от объема опухолевой массы:

1 группа — 70 мл и менее — благоприятная;

2 группа — 71–150 мл — промежуточная;

3 группа — более 150 мл — высокого риска.

При объеме опухоли более 200 мл у половины больных развиваются вторичные метастазы.

2. **Гистологический ответ опухоли на химиотерапию.** Этот показатель выражается в процентном содержании живых опухолевых клеток во всей опухолевой ткани, которая удаляется во время операции после проведенной предоперационной химиотерапии (ХТ). Гистологический ответ опухоли на ХТ определяет прогноз заболевания и тактику дальнейшего лечения. В зависимости от количества живых опухолевых клеток определяются 6 степеней гистологического ответа (Grad. n. Salzer-Kuntschik, Wien):

- I — полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток;
- II — единичные живые опухолевые клетки или участок с живыми опухолевыми клетками < 0,5 см;
- III — < 10% живых опухолевых клеток;
- IV — 10–50% живых опухолевых клеток;
- V — > 50% живых опухолевых клеток;
- VI — нет ответа на химиотерапию.

Вспомогательные прогностические факторы:

- уровень щелочной фосфатазы (высокий уровень ухудшает прогноз заболевания);
- локализация опухоли (центральная локализация и проксимальная часть бедра — наиболее неблагоприятные локализации).

Распределение больных по группам риска (в зависимости от них определяется степень интенсивности лечения; COSS-96).

Группа низкого риска — пациенты с объемом опухоли 70 мл и менее, независимо от степени гистологического ответа опухоли на ХТ (выживаемость в этой группе при адекватном лечении составляет 97%).

Группа высокого риска — с объемом опухоли более 150 мл при 5-й и 6-й степени гистологического ответа (выживаемость при стандартном лечении составляет 17%).

Стандартный риск — все остальные (выживаемость — 67%).

Каждая группа риска требует определенной терапии — более длительной и интенсивной при высоком риске и менее интенсивной — в группе низкого риска.

До недавнего времени лечение остеосаркомы ограничивалось операцией (в частности, ампутацией конечности). Но, несмотря на это, выживаемость была крайне низкой — 15%–20%. Значительный прогресс в лечении достигнут в последние два десятилетия в результате развития адъювантной химиотерапии, а также технических средств диагностики.

Важнейшие компоненты лечения остеосаркомы.

1. **Предоперационная химиотерапия** всегда является первым этапом лечения и дает определенные преимущества:

- улучшение системного тумор-контроля — подавление микрометастазов в легких;
- улучшение контроля первичного очага, что расширяет возможности реконструктивных операций на конечностях;
- возможность объективно оценить гистологический ответ опухоли на химиотерапию, что часто определяет прогноз заболевания и тактику дальнейшего лечения.

В современных программах лечения остеосаркомы используются препараты: высокодозный метотрексат (8–12 г/м²), адрибластин, ифосфамид, препараты платины (карбоплатин, цисплатин), этопозид.

2. **Операция** — второй обязательный этап лечения. Развитие возможностей современной хирургии, а также средств контроля пер-

вичного опухолевого очага позволяют улучшить качество жизни пациентов, применяя органосохраняющие операции. Большое распространение в мире получила имплантация эндопротеза суставов, а также замена резецированного участка кости ауто- и аллотрансплантатом. Однако проведение органосохраняющих операций не всегда возможно по определенным причинам:

- поражение опухолью сосудисто-нервного пучка;
- патологический перелом (в настоящее время не является абсолютным противопоказанием к сохранению конечности);
- неправильно выбранное место проведения биопсии;
- инфицирование места биопсии;
- слишком молодой возраст больного (так как существует большой резерв роста конечностей): но для верхних конечностей это не имеет значения;
- предшествующие операции с обсеменением мягких тканей;
- большие размеры опухоли со значительным вовлечением в процесс мягких тканей.

Наличие метастазов при современном лечении не является противопоказанием к органосохраняющей операции.

При невозможности органосохраняющей операции производится ампутация с последующим протезированием конечности. Ампутация при современном протезировании оставляет большие возможности для ведения активного образа жизни и даже занятий спортом.

3. Послеоперационная химиотерапия — проводится с учетом гистологического ответа опухоли на химиотерапию (продолжение лечения либо смена схемы терапии, либо прекращение терапии).

Вопрос проведения лучевой терапии дискутируется в отечественной литературе. Однако в большинстве крупнейших зарубежных клиник этот вопрос решен не в пользу данного метода лечения. В качестве примера приведем опыт проведения предоперационной лучевой терапии с последующей операцией в детской клинике St. Jude (Мемфис, США) 20 лет назад: 84 пациента получали предоперационную ЛТ, 61 — не получали ЛТ. 5-летняя выживаемость (без ХТ) составила менее 20% в обеих группах больных.

В настоящее время развитие метастазов не предопределяет фатальный исход заболевания. Уровень современной торакальной хирургии позволяет удалить большое количество метастазов, проводя субсегментарную резекцию. При этом также используется предоперационная ХТ с определением гистологического ответа опухоли на лечение. В качестве химиопрепаратов 2-й линии используется карбоплатин и этопозид. Применение этих препаратов и радикальное удаление метастазов позволяют добиться 5-летней выживаемости у 55% больных со вторичными легочными метастазами (COSS-96).

При неэффективности стандартной ХТ используется высокодозная ХТ с применением колониестимулирующего фактора и пересадкой периферических стволовых клеток.

В настоящее время производятся попытки применения других препаратов помимо ХТ:

липосомальный мурамил-трипептид — синтезированный липофильный аналог мурамил-дипептида. Он инкапсулирован на липосомах и имеет избирательную тропность к легочным макрофагам и циркулирующим моноцитам, активируя их и придавая им тумороцидные свойства;

верапамил и циклоспорин А — по данным ряда исследователей, снижают экспрессию Р-гликопротеина в опухоли, тем самым улучшая усваиваемость опухолевыми клетками химиопрепаратов. Отмечен хороший эффект применения этих препаратов вместе с ифосфамидом и этопозидом при распространенных формах остеогенной саркомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bacci G., Briccoli A. Osteosarcoma of the extremities// J. of Chemotherapy. — 1998. — Vol. 10. — P. 69–76.
- Bacci G., Ferrari D. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma// Oncology Reports. — 1998. — Vol. 5. — P. 1259–1263.
- Bielack S., Kempf-Bielack B., Winkler K. J. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence// Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 15. — P. 683.
- Buckley M. et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing sarcoma in childhood// Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 1440–1448.
- Davis A. M., Bell A. S., Goodwin P. G. Prognostic factors in osteosarcoma: a clinical review// J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 423–431.
- Huvos A. G. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. — 1991.
- Kempf-Bielack B., Bielack S. et al. Local failure of osteosarcoma: risk factors and prognosis. Results of the cooperative OS study group COSS// ASCO, 1996.
- Kleinerman S. S. Biological therapy for osteosarcoma using liposome-encapsulated muramyl tripeptide// Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 1995. — Vol. 9. — P. 927–938.
- Levine A. J., Chang A. et al. The p53 tumor suppressor gene// J. Lab. Clin. Med. — 1994. — Vol. 123. — P. 817–823.
- Meyers P. L., Gorlick R. Osteosarcoma// Pediatric Oncology. — 1997. — Vol. 44, № 4.
- Picci P., Sangiorgi L. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma// Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 2699–2706.
- Pizzo P. A., Poplack D. G. Pediatric oncology. — 1989.
- Pratt Ch. B., Meyer W. H. et al. Second malignant neoplasms occurring in survivors of osteosarcoma// Cancer. — 1997. — Vol. 80. — P. 960–965.

Глава 12 || САРКОМА ЮИНГА

Опухоль впервые представлена J. Ewing в 1921 г. на Обществе патологов Нью-Йорка и с 1925 г. носит его имя.

Саркома Юинга является второй по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей — составляет 10–15%. Эта опухоль редко встречается у детей младше 5 лет и у взрослых старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на 10–15 лет.

Саркома Юинга состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы. В отличие от остеосаркомы она не продуцирует остеоид.

Существует некоторая связь между возникновением саркомы Юинга и наличием скелетных аномалий (энхондрома, аневризальная костная киста и т. д.) и аномалиями мочеполовой системы (гипоспадии, дупликация почечной системы). В отличие от остеосаркомы ионизирующая иррадиация не ассоциируется с возникновением саркомы Юинга.

Цитогенетический анализ показывает в 85% случаев хромосомную транслокацию t(11,22) (q24, q12) в большинстве клеток, выделенных из этой опухоли. Аналогичные изменения выявляются в другой мелко-клеточной опухоли — PNET (примитивной нейроэктодермальной опухоли). И хотя саркома Юинга не имеет анатомической связи со структурами ЦНС или автономной симпатической нервной системы, эти цитогенетические изменения доказывают нейроэктодермальную природу опухоли. Кроме того, в большинстве случаев в клетках опухоли выявляется экспрессия PAX3 протеина, который в норме определяется в период эмбрионального развития нейроэктодермальной ткани. При саркоме Юинга часто можно определить и другой опухолевый маркер — NSE (сывороточная нейрон-специфичная энолаза).

Саркома Юинга является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей. До применения системной терапии почти у 90% больных развивались метастазы. Наиболее частая локализация метастазов на момент первичной диагностики — легкие, кости, костный мозг. 14–50% пациентов к моменту установления диагноза уже имеют метастазы, выявляемые рутинными методами исследования, и гораздо больше больных имеют микрометастазы. Лимфогенное распространение метастазов встречается редко и всегда связано с плохим прогнозом. Редко также имеет место ретроперитонеальное и медиастинальное распространение метастазов. 2,2% пациентов имеют метастазы в ЦНС при первичной диагностике и почти все — при генерализации процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническими признаками саркомы Юинга являются усиливающиеся боли, отек над пораженной областью с нарушением функции конечности. Опухоль обычно болезненная при пальпации, быстро увеличивается в размерах. Поражение периферических нервов может вызвать появление неврологической симптоматики. Может возникать лихорадка различной степени. Мягкотканый компонент опухоли часто выражен значительно, чем костный очаг.

В опухоли часто встречаются гемorragии и некрозы, что вызывает повышение местной температуры, эритему и иммитирует неспецифическое воспаление, что затрудняет диагностику. Такая симптоматика позволяет в первую очередь предположить наличие остеомиелита.

Наиболее частая локализация саркомы Юинга — кости таза, бедро, большеберцовая кость, малоберцовая кость, ребра, лопатка, позвонки, плечевая кость. В противоположность остеогенной саркоме саркома Юинга чаще всего поражает плоские кости (рис. 12.1). В трубчатых костях опухоль локализуется преимущественно в диафизе и имеет тенденцию к распространению к эпифизам кости. В 91% случаев опухоль располагается интрамедуллярно, причем распространение по костномозговому каналу часто больше, чем по кости.

Рентгенологические признаки саркомы Юинга:

- деструкция кости («изъеденная молью») без четких границ, с тенденцией к распространению по костномозговому каналу (рис. 12.2);
- «луковичный периостит» — многослойный линейный периостит, который может сочетаться с игльчатый (рис. 12.3);
- в 5% случаев выявляется патологический перелом. При локализации опухоли в проксимальном участке бедренной кости патологический перелом возникает значительно чаще (более чем в 70% случаев);

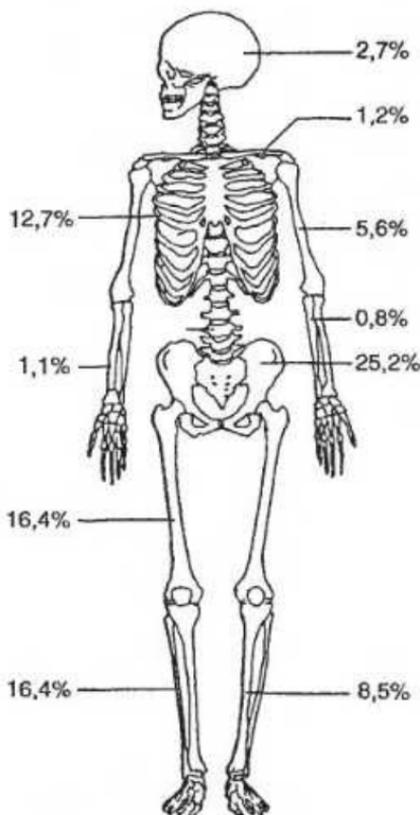


Рис. 12.1. Локализация первичной опухоли при саркоме Юинга



Рис. 12.2. Рентгенограмма.
Саркома Юинга.
Поражение костей таза



Рис. 12.3. Рентгенограмма.
Саркома Юинга верхней трети
бедренной кости

- при рентгенографии мягких тканей выявляется отчетливый мягкотканый компонент однородной структуры;
- поражение ребер часто сочетается с плевритом.

Но тем не менее рентгенологические признаки не являются абсолютно патогномичными. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими патологическими процессами в костях — с остеомиелитом (в первую очередь), травмой, другими злокачественными опухолями костей (рабдомиосаркома, синовиальная саркома, лимфома, нейробластома).

ДИАГНОСТИКА

Проведение всех диагностических процедур необходимо для верификации диагноза, определения степени распространения процесса и определения факторов риска, что, в свою очередь, определяет и тактику лечения пациента.

Биопсия опухоли. Проводится трепанобиопсия опухоли. Достаточное количество материала можно иногда получить из мягкотканного компонента. Если это невозможно, материал получают из участка кости, граничащего с костномозговым каналом. Биопсию лучше проводить по передней, задней или медиальной поверхности конечности, нежели по латеральной (т. к. увеличивается риск патологического пе-

релома). Место биопсии, а также все места дренирования раны впоследствии должны быть включены в зону облучения.

Рентгенография и КТ легких.

Аспирационная биопсия или трепанобиопсия костного мозга из нескольких мест (т. к. саркома Юинга имеет тенденцию к метастазированию в костный мозг).

Остеосцинтиграфия с Te^{99} позволяет выявить другие очаги в костях, так как могут быть множественные метастазы в кости.

Компьютерная томография (ЯМР-томография очага с контрастированием) наиболее точно определяет размеры опухоли, ее связь с окружающими тканями, сосудисто-нервным пучком, распространение опухоли по костномозговому каналу (рис. 12.4).

Ангиография.

Ультразвуковое исследование.

В современных лабораториях проводится *цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование опухоли*, причем для этого часто достаточно материала, полученного при аспирационной биопсии. Молекулярно-биологические исследования используются также для выявления «минимальной остаточной опухоли» (для этого достаточно наличия 1 опухолевой клетки на 100 000 нормальных, тогда как микроскопически опухолевую инфильтрацию в костном мозге можно выявить только при наличии 5–10% опухолевых клеток).

Прогностически неблагоприятные факторы:

- метастазы в кости и костный мозг (выживаемость этой группы больных составляет менее 10%);
- высокий уровень ЛДГ;
- поражение костей таза (особенно с высоким уровнем ЛДГ);
- метастазы в лимфатические узлы;
- объем опухолевой массы (включая мягкотканый компонент)

100 мл и более. По данным исследования CESS-86, 7–8-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с объемом опухоли менее 100 мл составляла 63%, а при объеме 200 мл и более — лишь 34%.

В отличие от остеогенной саркомы патологический перелом не оказывает влияния на прогноз заболевания.



Рис. 12.4. МРТ. Саркома Юинга верхней трети бедренной кости

ЛЕЧЕНИЕ

До эры эффективной системной терапии около 90% пациентов с первичной саркомой Юинга кости умирали в течение первых 2–5 лет заболевания от системных легочных, костномозговых и/или костных метастазов, несмотря на то, что уже было известно, что в отличие от остеосаркомы эта опухоль чувствительна к лучевой терапии. Впечатляющее улучшение выживаемости достигнуто с началом применения химиотерапии — более 50% (для саркомы Юинга показатели выживаемости определяются при сроках 7–8 лет ремиссии).

Терапия саркомы Юинга включает в себя:

1. Многокомпонентную химиотерапию (используются препараты — винкристин, адриамицин, ифосфамид, циклофосфан, актиномицин, вепезид в комбинации). В современных программах лечения применяется предоперационная и послеоперационная полихимиотерапия, при этом учитывается также гистологический ответ опухоли на лечение. Хорошим ответом опухоли на химиотерапию считается наличие менее 5% живых опухолевых клеток (данные EICESS, EW-93).
2. Лучевую терапию на очаг в высоких дозах — 45–55 Гр (см. *Лугезовая терапия*). При развитии метастазов в легкие проводится лучевая терапия на легкие.
3. Если возможно, радикальное удаление опухоли (включая кость и мягкотканый компонент). Радикальная резекция возможна при очаге в малоберцовой кости, костях предплечья, ребрах, ключице, лопатке.

Операция улучшает локальный контроль опухоли. В сочетании с интенсивной химиотерапией и лучевой терапией полная резекция опухоли значительно снижает риск местного рецидива. Уменьшение частоты местного рецидива отмечается даже после нерадикальных операций. Современная хирургическая техника позволяет проводить органосохраняющие операции при поражении бедренной, плечевой костей, а также резекцию костей таза.

Пациентам с плохим прогнозом, в частности с метастазами в кости и костный мозг, имеющим выживаемость менее 10%, в последнее время применяется более интенсивное лечение — химиотерапия мегадозами препаратов с тотальным облучением тела и трансплантацией аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток. Эта терапия позволяет излечить более 30% больных с распространенным процессом (при метастазах в кости и костный мозг). У больных с хорошей чувствительностью опухоли к ХТ удается достичь еще более высоких результатов лечения (7-летняя выживаемость составляет около 50%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aparicio I., Munarriz B. et al.* Long term follow-up and prognostic factors in Ewing sarcoma// *Oncology*.— 1998.— Vol. 55.— P. 20–26.
- Atra A., Whelan J. S. et al.* High dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing sarcoma// *Bone marrow Transplant.*— 1997.— Vol. 20.— P. 843–846.
- Buckley M. et al.* Epidemiology of osteosarcoma and Ewing sarcoma in childhood// *Cancer*.— 1998.— Vol. 83.— P. 1440–1448.
- Craft A. W., Cotteril S. J. et al.* Ifosfamide containing chemotherapy in Ewing sarcoma: the second UKCCSG/MRS Ewing tumors study// *J. of Clinical Oncology*, 1998.
- Huvos A. G.* Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis.— 1991.
- Osaki T., Hillmann A. et al.* Ewing sarcoma of the femur// *Acta Orthopædica Scandinavia*.— 1997.— Vol. 68.— P. 20–24.
- Paulussen H., Ahrens S. et al.* Ewing tumors with lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Ewing sarcoma studies patients// *J. Clin. Oncol.*— 1998.— Vol. 16.— P. 3044–3052.
- Saeter G., Elomaa I. et al.* Prognostic factors in bone sarcomas// *Acta Orthop. Scand. Suppl.*— 1997.— Vol. 273.— P. 156–160.

Глава 13 || ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Герминогенные опухоли развиваются из популяции плюрипотентных зародышевых клеток. Первые зародышевые клетки могут быть обнаружены в энтодерме желточного мешка уже у 4-недельного эмбриона. В период развития эмбриона первоначальные зародышевые клетки мигрируют из энтодермы желточного мешка к генитальному гребню в забрюшинном пространстве (рис. 13.1). Здесь из зародышевых клеток развиваются половые железы, которые затем спускаются в мошонку, формируя яички, или в малый таз, образуя яичники. Если в период этой миграции по каким-то неустановленным причинам происходит нарушение нормального процесса миграции, зародышевые клетки могут задерживаться в любом месте своего следования, где в последующем может сформироваться опухоль. Зародышевые клетки чаще всего могут быть обнаружены в таких областях, как забрюшинное пространство, средостение, пинеальная область (шишковидная железа) и крестцово-копчиковая область. Реже зародышевые клетки задерживаются в области влагалища, мочевого пузыря, печени, носоглотки.



Рис. 13.1. Миграция зародышевых клеток во внутриутробном периоде (A. Barrett and J. R. Mann, 1992)

Герминогенные опухоли – нечастый вид опухолевого поражения у детей. Они составляют 3–8% всех злокачественных опухолей детского и подросткового возраста. Так как эти опухоли могут быть и доброкачественными, частота их, возможно, значительно выше. Эти опухоли в два-три раза чаще встречаются среди девочек, чем у мальчиков. Смертность среди девочек в три раза выше, чем среди мальчиков. После 14 лет летальность среди лиц мужского пола становится выше, что обусловлено увеличением частоты опухолей яичка у мальчиков подросткового возраста. В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении данной патологии. Прекрасные результаты получены немецкими авторами. Выживаемость пациентов с первичными опухолями яичников составила 85%, с опухолями крестцово-копчиковой области – 67%, для опухолей яичек – более 90%.

ГИСТОГЕНЕЗ

Злокачественные герминогенные опухоли очень часто связаны с различными генетическими аномалиями, такими как атаксия-телеангиоэктазия, синдром Клайнфельтера и др. Эти опухоли могут сочетаться с другими злокачественными опухолями, такими как нейробластома и гемобластозы. Неопустившиеся яички представляют риск для развития опухолей яичка.

Пациенты с герминогенными опухолями чаще всего имеют нормальный кариотип, однако нередко выявляется поломка в I хромосоме. Геном короткого плеча первой хромосомы может удваиваться или теряться. Отмечены множественные примеры герминогенных опухолей у сиблингов, близнецов, матерей и дочерей.

Недифференцированные примитивные зародышевые клетки, которые не подверглись дифференцировке, могут развиваться в герминому (семинома в яичках, дизгерминома в яичниках). Процесс дифференцировки зародышевых клеток может идти по эмбриональной и экстраэмбриональной линиям.

Дифференцировка по эмбриональной линии дает развитие тератом различной степени зрелости. Злокачественная экстраэмбриональная дифференцировка приводит к развитию хориокарцином и опухолей желточного мешка.

Нередко герминогенные опухоли могут содержать клетки различных линий дифференцировки зародышевых клеток. Так, тератомы могут иметь популяцию клеток желточного мешка или трофобласта.

Частота каждого гистологического типа опухоли варьирует в зависимости от возраста. Доброкачественные или незрелые тератомы чаще встречаются при рождении, опухоли желточного мешка – в возрасте

от года до пяти лет, дизгерминомы и злокачественные тератомы наиболее часты в подростковом возрасте, семиномы встречаются чаще после 16 лет.

Факторы, вызывающие злокачественные изменения, неизвестны. Хронические болезни, длительное медикаментозное лечение матери во время беременности могут быть связаны с увеличением частоты герминогенных опухолей у детей.

Морфология герминогенных опухолей очень разнообразна. Герминомы состоят из групп больших однотипных неопластических клеток с вздутым ядром и светлой цитоплазмой. Опухоли желточного мешка имеют очень характерную картину: сетчатая строма, нередко ее называют кружевной, в которой располагаются розетки клеток, содержащих в цитоплазме α -фетопротеин. Трофобластические опухоли продуцируют хорионический гонадотропин. Доброкачественные высокодифференцированные тератомы часто имеют кистозное строение и содержат различные тканевые компоненты, такие как кость, хрящ, волосы, железистые структуры.

Патоморфологическое заключение для герминогенных опухолей должно включать:

- локализацию опухоли (органную принадлежность);
- гистологическую структуру;
- состояние капсулы опухоли (ее целостность);
- характеристики лимфатической и сосудистой инвазии;
- распространение опухоли на окружающие ткани;
- иммуногистохимическое исследование на АФП и ХГТ.

Существует корреляция между гистологическим строением и локализацией первичной опухоли:

Опухоли желточного мешка преимущественно поражают крестцово-копчиковую область и гонады, причем у детей до двух лет чаще регистрируются опухоли копчика и яичек, тогда как у старших детей (6–14 лет) чаще диагностируются опухоли яичников и пинеальной области.

Хориокарциномы — редкие, но чрезвычайно злокачественные опухоли, которые обычно возникают в средостении и гонадах. Они также могут быть врожденными.

Для *дизгермином* типичной локализацией является пинеальная область и яичники. Дизгерминомы составляют примерно 20% всех опухолей яичников у девочек и 60% всех интракраниальных герминогенных опухолей.

Эмбриональная карцинома в «чистом виде» редко встречается в детском возрасте, чаще всего регистрируется сочетание элементов эмбрионального рака с другими типами герминогенных опухолей, такими как тератома и опухоль желточного мешка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина герминогенных опухолей чрезвычайно многообразна и, в первую очередь, определяется локализацией поражения. Самыми частыми локализациями являются головной мозг (15%), яичники (26%), копчик (27%), яички (18%). Гораздо реже эти опухоли диагностируются в забрюшинном пространстве, средостении, во влагалище, мочевом пузыре, желудке, печени, на шее (в носоглотке) (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Частота локализаций первичных герминогенных опухолей

Локализация	%
Копчик	27
Яичники	26
Яички	18
Головной мозг	15
Забрюшинное пространство	4
Средостение	3
Шея	2
Мочеполовой тракт	2
Малый таз	1
Прочие	2

Яичко. Первичные тестикулярные опухоли редки в детском возрасте. Обычно они встречаются в возрасте до двух лет и 25% их диагностируется уже при рождении. По гистологической структуре это либо доброкачественные тератомы, либо опухоли желточного мешка. Второй пик диагностики опухолей яичка — пубертатный период, когда возрастает частота злокачественных тератом. Семиномы у детей крайне редки. Безболезненная, быстро увеличивающаяся припухлость яичка выявляется родителями ребенка. 10% тестикулярных опухолей сочетается с гидроцеле и другими врожденными аномалиями, особенно мочевого тракта. При осмотре обнаруживается плотная, бугристая опухоль, признаки воспаления отсутствуют. Повышение уровня α -фетопротеина до операции подтверждает диагноз опухоли, содержащей элементы желточного мешка. Боли в поясничной области могут являться симптомами метастатического поражения парааортальных лимфоузлов.

Яичники. Овариальные опухоли чаще проявляются болями в животе. При осмотре можно обнаружить опухолевые массы (рис. 13.2), расположенные в малом тазу, а нередко и в брюшной полости, увеличение объема живота за счет асцита. У таких девочек нередко возникает лихорадка.



Рис. 13.2. КТ. Герминогенная опухоль правого яичника

Дизгерминома — наиболее частая овариальная герминогенная опухоль, которая преимущественно диагностируется во второй декаде жизни, и редко — у маленьких девочек. Заболевание достаточно быстро распространяется на второй яичник и брюшину.

Опухоли желточного мешка также встречаются у девочек пубертатного периода. Опухоли обычно односторонние,

больших размеров, поэтому разрыв капсулы опухоли — частое явление. Клинические проявления злокачественных *тератом* (тератокарциномы, эмбриональные карциномы) обычно имеют неспецифическую картину с наличием опухолевых масс в малом тазу, может наблюдаться нарушение менструального цикла. У больных в препубертатном периоде может развиваться состояние псевдопубертатности (раннего полового созревания). Доброкачественные тератомы — обычно кистозные, могут выявляться в любом возрасте, нередко дают клинику перекрута яичника с последующим разрывом кисты яичника и развитием диффузного гранулематозного перитонита.

Влагалище. Это практически всегда опухоли желточного мешка, все описанные случаи имели место в возрасте до двух лет. Эти опухоли обычно проявляются вагинальными кровотечениями или кровянистыми выделениями. Опухоль исходит из латеральных или задней стенки влагалища и имеет вид полиповидных масс, нередко на ножке.

Крестцово-копчиковая область. Это третья по частоте локализация герминогенных опухолей. Частота этих опухолей составляет 1 : 40000 новорожденных детей. В 75% случаев опухоль диагностируется до двух месяцев, и почти всегда это зрелая доброкачественная тератома. В более старшем возрасте (2–4 года) опухоли этой локализации обычно имеют злокачественный характер. Гистологически это опухоли желточного мешка или незрелые тератомы. Злокачественные герминогенные опухоли крестцово-копчиковой области имеют большие размеры, распространяются в область ягодиц и внутрибрюшину. Клиническая картина этого вида опухолей весьма типична: дизурические явления, нарушения акта дефекации, неврологическая симптоматика. Клинически у таких больных выявляются опухолевые образования в области промежности или ягодицы. Обычно это очень большие опухоли. В некоторых случаях новообразования имеют внутрибрюшное распространение и диагностируются в более старшем возрасте. В этих случаях гистологическая картина чаще всего имеет более злокачественный характер, нередко с элементами опухоли желточно-

го мешка. Прогрессирующие злокачественные опухоли крестцово-копчиковой области нередко приводят к дизурическим явлениям, появляются проблемы с актом дефекации и мочеиспускания, неврологические симптомы.

Средостение. Герминогенные опухоли средостения в большинстве случаев представляют опухоль крупных размеров, однако синдром сдавления верхней полой вены возникает редко. Гистологическая картина опухоли преимущественно смешанного генеза и имеет тератоидный компонент и опухолевые клетки, характерные для опухоли желточного мешка.

Головной мозг. Герминогенные опухоли головного мозга составляют приблизительно 2–4% интракраниальных новообразований, в 75% случаев наблюдаются у мальчиков, за исключением области турецкого седла, где опухоли особенно часто локализуются у девочек. Герминомы образуют большие инфильтрирующие опухоли, которые нередко являются источником вентрикулярных и субарахноидальных церебральных метастазов (см. *Опухоли ЦНС*). Несахарный диабет может опережать другие симптомы опухоли.

ДИАГНОСТИКА

Начальное обследование выявляет локализацию первичной опухоли, степень распространения опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов.

Рентгенография органов грудной клетки является обязательным методом исследования, позволяющим установить диагноз в случае первичного поражения средостения, а также показана для выявления метастатического поражения легких, что является весьма нередким (рис. 13.3).

В настоящее время *компьютерная томография* практически стала ведущим диагностическим методом при любой локализации опухоли. Герминогенные опухоли не исключение. КТ чрезвычайно полезна в плане дифференциального диагноза с лимфомами средостения. Это наиболее чувствительный метод для определения метастатического поражения легочной ткани, особенно микрометастазов. КТ показана при выявлении поражения яичников. При вовлечении яичников КТ отчетли-



Рис. 13.3. Герминогенная опухоль яичника. Субплевральный метастаз

во демонстрирует поражение самого яичника, а также выявляет распространение процесса на окружающие ткани. Для крестцово-копчиковых опухолей КТ помогает определить распространение процесса на мягкие ткани малого таза, выявляет поражение костных структур, хотя и традиционное рентгенологическое исследование крестца и копчика также очень полезно и более удобно для мониторингового наблюдения. Рентгенологическое исследование с введением контрастного вещества очень часто является необходимым для определения положения мочевого пузыря, мочеточников, прямой кишки по отношению к опухоли.

КТ и МРТ головного мозга необходимы для выявления герминогенной опухоли шишковидной железы.

УЗИ — очень полезный метод исследования для быстрой и легкой диагностики первичного поражения и для контроля за эффектом лечения. УЗИ — более удобный метод, так как КТ нередко требует наркоза для проведения исследования.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Герминогенные опухоли, особенно экстраэмбрионального происхождения, продуцируют маркеры, которые могут быть определены радиоиммунным методом и обычно используются при мониторинге для суждения об ответе на лечение.

Опухоли с трофобластическим компонентом могут продуцировать хорионический гонадотропин (ХГТ), новообразования с элементами желточного мешка — α -фетопротеин (АФП). Самое большое количество АФП синтезируется в раннем фетальном периоде жизни и самый высокий уровень АФП определяется в 12–14 недель фетального периода. Содержание АФП падает к рождению, но его синтез продолжается еще в течение первого года жизни, прогрессивно падая к 6–12 мес. жизни. Содержание в крови АФП и ХГТ должно быть определено до операции и химиотерапии. После лечения (операции и ХТ) в случае полного удаления опухоли или регресса опухоли после химиотерапии уровень их падает, причем наполовину, через 24–36 часов для ХГТ и через 6–9 дней для АФП. Недостаточно быстрое падение показателей является признаком активности опухолевого процесса или нечувствительности опухоли к проводимой терапии. Определение гликопротеинов в спинномозговой жидкости может быть полезно для диагностики пациентов с опухолью ЦНС.

СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование герминогенных опухолей представляет значительные трудности из-за большого разнообразия опухолевых локализаций. В настоящее время не существует единой стадийной классификации герминогенных опухолей.

Следует отметить, что для интракраниальных герминогенных опухолей имеют большое значение два признака: размеры первичной опухоли и вовлечение центральных структур. Для всех остальных локализаций самым важным прогностическим фактором является объем опухолевого поражения. Этот признак и положен в основу наиболее часто используемой в настоящее время стадийной классификации (табл. 13.2).

Таблица 13.2

Стадийная классификация для экстракраниальных герминогенных опухолей

Стадии	Для ЭГЛ*	Для яичка	Для яичника
I стадия	Локальное поражение, без микроскопических признаков опухоли по краю резекции или в регионарных лимфоузлах	Изолированное поражение одного яичка	а) Вовлечен один яичник б) Вовлечены оба яичника с) «а» и «б» с асцитом
II стадия	Микроскопически остаточная опухоль, капсула инвазирована или есть микроскопическое поражение лимфоузлов	Поражение поддиафрагмальных лимфоузлов	Вовлечены один или оба яичника + распространение процесса на ткани малого таза
III стадия	Большая остаточная опухоль, лимфоузлы > 2 см и поражены, или специфический асцит, преврит	Поражение над- и поддиафрагмальных лимфоузлов	Внутрибрюшинное распространение процесса и/или поражение забрюшинных лимфоузлов
IV стадия	Диссеминированное поражение	Отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы

* ЭГЛ – опухоли экстрагонадной локализации.

ЛЕЧЕНИЕ

Оперативный метод лечения. В случае подозрения на наличие опухоли герминогенной природы в брюшной полости или в малом тазу операция может быть произведена с целью удаления опухоли или (в случае опухоли больших размеров) для получения морфологического подтверждения диагноза. Однако нередко хирургическое вмешательство применяется по срочным показаниям, например при перекруте ножки кисты или разрыве капсулы опухоли.

При подозрении на опухоль яичника не следует ограничиваться классическим поперечным гинекологическим разрезом. Рекомендуется

срединная лапаротомия. При вскрытии брюшной полости исследуются лимфатические узлы малого таза и забрюшинной области, осматриваются поверхность печени, поддиафрагмальное пространство, большой сальник и желудок.

При наличии асцита необходимо цитологическое исследование асцитической жидкости. При отсутствии асцита следует промыть брюшную полость и область малого таза и подвергнуть цитологическому исследованию полученные промывные воды.

При выявлении опухоли яичника опухоль должна быть подвергнута срочному гистологическому исследованию, удаление яичника только после подтверждения злокачественной природы опухоли. Такая практика позволяет избежать удаления непораженных органов. Если имеет место массивное опухолевое поражение, следует избегать нерадикальных операций. В таких случаях рекомендуется предоперационный курс химиотерапии, затем операция типа «second look». Если опухоль локализована в одном яичнике, удаление одного яичника может быть достаточным. При поражении второго яичника по возможности следует сохранить часть яичника.

Рекомендации при использовании оперативного метода при поражении яичников:

1. Не следует использовать поперечный гинекологический разрез.
2. Срединная лапаротомия.
3. При наличии асцита — обязательно цитологическое исследование.
4. При отсутствии асцита — промыть брюшную полость и область малого таза; цитологическое исследование промывных вод.
5. Осмотр и при необходимости биопсия:
 - лимфатических узлов малого таза и забрюшинной области;
 - поверхности печени, поддиафрагмального пространства, большого сальника, желудка.

Крестцово-копчиковые тератомы, диагностируемые чаще всего сразу же после рождения ребенка, должны быть удалены немедленно, чтобы избежать малигнизации опухоли. Операция должна включать полное удаление копчика. Это уменьшает вероятность рецидива заболевания. Злокачественные крестцово-копчиковые опухоли должны лечиться вначале химиотерапией, затем следует операция с целью удаления остаточной опухоли.

Оперативное вмешательство с целью биопсии при локальной опухоли в средостении и персистенции АФП не всегда оправдано, так как связано с риском. Поэтому рекомендуется проведение предоперационной ХТ и после уменьшения размеров опухоли — оперативное удаление ее.

При поражении яичка показана орхизектомия и высокая перевязка семенного канатика. Забрюшинная лимфаденэктомия выполняется только по показаниям.

Лугевая терапия имеет очень ограниченное применение в лечении экстракраниальных герминогенных опухолей. Она может быть эффективна при лечении дизгермином яичника.

Химиотерапия. Ведущая роль в лечении герминогенных опухолей принадлежит химиотерапии. Многие химиотерапевтические препараты эффективны при данной патологии. Долгое время широко использовалась полихимиотерапия тремя цитостатиками: винкристином, актиномицином Д и циклофосфаном. Однако в последнее время преимущество отдается другим препаратам, с одной стороны, новым и более эффективным, с другой стороны — имеющим наименьшее число отдаленных последствий и, в первую очередь, уменьшающим риск стерилизации. Чаще всего в настоящее время при герминогенных опухолях используются препараты платины (в частности, карбоплатин), вепезид и блеомицин.

Так как спектр герминогенных опухолей чрезвычайно разнообразен, нельзя предложить единую схему лечения. Каждая локализация и гистологический вариант опухоли требуют своего подхода к лечению и разумного сочетания хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ablin A., Isaacs H.* Germ cell tumors// Principles and practice of pediatric oncology/ Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack.— Philadelphia, 1989.— P. 713–732.
- Ablin A. R., Krailo M. D., Ramsey N. K.* Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children// J. Clin. Oncol.— 1991.— Vol. 9.— P. 1782–1792.
- Davidoff A. M., Hebra A., Bunin N.* Endodermal sinus tumor in children// J. Pediatr. Surg.— 1996.— Vol. 31.— P. 1075–1079.
- Fernandez E. T., Etcubanas E., Rao B. N.* Two decades of experience with testicular tumors in children at St. Jude Children's Research Hospital// J. Pediatr. Surg.— 1989.— Vol. 24.— P. 677–682.
- Mann I. R., Pearson D., Barrett A.* Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies// Cancer.— 1989.— Vol. 63.— P. 1657–1667.

Глава 14 || САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Саркомы мягких тканей (СМТ) — гетерогенная группа злокачественных опухолей, имеющих общий источник — мезенхимальную ткань. У детей СМТ составляют 4–8% всех злокачественных опухолей. Ежегодно регистрируется 5–9 случаев мягкотканых сарком на 1 млн детского населения.

Локализация СМТ очень разнообразна — они могут поражать конечности, туловище, внутренние органы и т. д. Приблизительное распределение частоты возникновения СМТ в организме ребенка таково:

- 37% — нижние конечности;
- 15% — верхние конечности;
- 14% — интраабдоминальные внеорганные опухоли;
- 13% — внутренние органы;
- 9% — туловище;
- 5% — голова и шея;
- 5% — грудная клетка;
- 2% — прочие.

Столь разнообразная локализация объясняется эмбриональным развитием человеческого организма.

Мезенхимальная ткань состоит из звездчатых клеток, образующих сеть или губчатую массу различной степени плотности практически во всех органах и тканях. Она происходит из мезодермы — среднего зародышевого листка, который остается после обособления эндодермы в составе верхнего края бластодиска. Разрастаясь во все стороны, мезодерма частично сегментируется на сомиты (дорзальный отдел) и спланхнотомы (вентральный несегментированный отдел). Сомиты и спланхнотомы связаны между собой сегментными ножками — нефротомами. В последующем развитии сомиты дифференцируются на дерматом (дорзо-латеральный отдел), миотом (средний отдел) и склеротом (медиоventральный участок). Из нефротомов в дальнейшем образуется эпителий почечных канальцев. Из спланхнотомов — мезотелий серозных оболочек, эпителиальные части семенников, яичников, фаллопиевых труб, однослойный эпителий матки. Из миотомов — вся поперечно-полосатая мускулатура. Мезенхима всех отделов мезодермы формирует все разновидности соединительной ткани — костную и хрящевую ткани, гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов, эндотелий сосудов. Таким

образом, в теле человека нет органа, где бы отсутствовала мезенхимальная ткань, и поэтому злокачественная опухоль мезенхимального происхождения может развиваться в любом органе.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Как и все солидные опухоли детского возраста, СМТ имеют 3 типа основных генетических поломок, которые помогают в диагностике и несут информацию о прогнозе.

Транслокации — место поломки нередко высокоспецифично для конкретного вида опухоли. Например: транслокация t(2; 13) (q35; q14) определяется более чем у 1/3 рабдомиосарком альвеолярного типа, поражающих подростков. Для этих опухолей характерно раннее метастазирование и крайне неблагоприятный прогноз.

Примот генетического материала — как вариант такого типа нарушения — появление так называемой гомогенно окрашенной области — (HSR) — общего механизма онкогенной активации. Он ассоциируется с наиболее агрессивным течением заболевания.

Нарушение большого объема генетического материала посредством специфической хромосомной связи, что в конечном итоге может повредить ген супрессии опухоли. Например, делеция плеча хромосомы 1 часто обнаруживается при различных солидных опухолях, она определяет прогрессивный клеточный рост как часть многоступенчатого процесса онкогенеза.

Наиболее частые генетические поломки, выявляемые при СМТ, приведены в табл. 14.1.

Таблица 14.1

Характерные хромосомные аномалии при различных СМТ

Вид опухоли	Хромосомные нарушения	Ген
Синовиальная саркома	t(x;18) (p11.2; g11.2)	SYT-SSX
Светлоклеточная саркома	t(12;22) (q13-14; q12-13)	ATF-1-EWS
Миксоидная липосаркома	t(12;16) (q13; p11)	FUS-CHOP
Периферическая нейроэпителиома	t(11;12) (q21-24; q11-13) t(21;22) (q22; q12)	FLI-1-EWS-ERG-EWS
Гемангиоперицитомы	t(12;19) (q13; q11.2-21)	?
Альвеолярная рабдомиосаркома	t(2;13) (q35; q14)	?

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина при СМТ зависит от локализации первичного очага, скорости роста и степени распространения. Некоторые клинические и биологические черты наиболее часто встречающихся СМТ отражены в табл. 14.2.

Таблица 14.2

Характеристики некоторых СМТ

Опухоль	Преимущественная локализация	Типичный возраст	Прогноз и биологические характеристики
Фибросаркома: – врожденная – взрослый тип	Конечности (70%) Туловище (30%) Конечности (бедро, колено)	< 2 лет 15 лет	Хороший – при радикальной операции. Исход, как у взрослых
Нейрофибросаркома связана с болезнью Реклинггаузена	Конечности (40%), забрюшинное пространство (25%), туловище (20%)	–	Зависит от стадии: I–II ст. – хороший; III–IV ст. – плохой
Злокачественная фиброзная гистiocитомы	Конечности	10–20 лет	I–II ст. – хороший; III–IV ст. – плохой
Синовиальная саркома	Конечности (верхние чаще)	30% – до 20 лет	I–II ст. – 50–70% выживаемость; III–IV ст. – плохой
Гемангиоперицитомы: – взрослый тип – инфантильный тип	Конечности, забрюшинное пространство, голова, шея Конечности	10–20 лет	I–II ст. – выживаемость 30–70% с ХТ; III–IV ст. – плохой Очень редко хороший при радикальном удалении, редко метастазирует
Лейомиосаркома	Забрюшинное пространство, ЖКТ, сосуды	–	Вне ЖКТ – хороший; ЖКТ – плохой (частые метастазы)
Липосаркома	Конечности, забрюшинное пространство	2 пика: 0–2 года, 2-я декада	Редко метастазирует, хороший при полном удалении
Альвеолярная саркома	Конечности (чаще нижние), голова, шея	–	Хороший первичный ответ, но общая долговременная выживаемость плохая

Наиболее часто встречающиеся симптомы — увеличение объема тканей и боли. У маленьких детей клиника поражения орбиты может симулировать этмоидит (периорбитальный отек, птоз). Поражение среднего уха проявляется болевым синдромом и выделениями из наружного слухового прохода с клиникой хронического среднего отита. Опухоли носоглотки диагностируются при нарушении проходимости воздухоносных путей, возможна обструкция ВДП, дисфагия, носовые кровотечения. При параназальных локализациях СМТ (опухоли полости носа, параназальных синусов, носоглотки и среднего уха) процесс может распространиться в заднюю черепную ямку и в 35% случаев являться причиной парезов черепно-мозговых нервов, положительных менингеальных знаков и явлений компрессии головного мозга.

Опухоли конечностей часто безболезненны. СМТ туловища у детей диагностируются при увеличении объема и болезненности мягких тканей, часто после травмы, и ошибочно трактуются как гематомы.

Урогенитальные локализации СМТ манифестируют дизурическими расстройствами, гематурией и повторными инфекциями мочеполового тракта, приводя в конечном итоге к обструкции прямой кишки и мочевыводящих путей в нижних отделах. Паратестикулярные поражения проявляются увеличением размеров мошонки.

Вагинальные и маточные локализации СМТ начинаются с кровавистых выделений из влагалища и, к сожалению, диагностируются уже при достаточно большом объеме опухоли в виде гроздьевидной массы, выбухающей из влагалища.

Прогностическую значимость при СМТ имеют гистологический вариант, размер первичной опухоли (менее или более 5 см), распространенность ее (отношение к соседним органам и тканям) и, следовательно, резектабельность, а также степень вовлечения лимфоузлов и наличие метастазов.

ДИАГНОСТИКА

Для установления степени распространения опухолевого процесса в комплекс первичного обследования при СМТ включаются:

1. КТ или МРТ очага с измерением трех размеров опухоли (в случае поражения конечности — МРТ с гадолинием).
2. Рентгенография и КТ легких.
3. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Остеосцинтиграфия.
5. Трепанбиопсия или аспирационная биопсия костного мозга.
6. При наличии специальных показаний:
 - а) при параназальных поражениях — исследование ликвора;
 - б) при поражении грудной клетки — функция внешнего дыхания.

СТАДИРОВАНИЕ

Существует несколько систем стадирования СМТ. Для всех из них главным прогностическим признаком является местное распространение опухоли, т. е. ее размер и связь с соседними тканями. Довольно распространена международная система стадирования *TNM*.

Стадируется опухоль по этим трем признакам до начала терапии, а в случае операции еще раз, по операционным данным.

Система *TNM:**

T1 Опухоль ограничена органом или тканью органа:

1a — опухоль менее 5 см в наибольшем измерении;

1b — более 5 см.

T2 Опухоль поражает один или более смежных органов или ткани:

2a — размер опухоли менее 5 см;

2b — размер опухоли более 5 см.

Tx Минимальные признаки первичной опухоли невозможно оценить (тогда как есть поражение лимфоузлов или метастазы):

N0 Нет признаков поражения лимфоузлов.

N1 Есть признаки поражения регионарных лимфоузлов.

Nx Оценить вовлечение лимфоузлов не представляется возможным.

M0 МТС нет.

M1 Наличие отдаленных МТС.

Mx Нет данных.

Послеоперационное стадирование:

pT0 Отсутствие опухолевых клеток в биопсийном материале.

pT1 Опухоль ограничена органом или тканью органа, полностью удалена, край резекции свободен от опухоли.

pT2 Инвазия опухоли за пределы органа или ткани, удалена полностью, край резекции свободен от опухоли.

pT3 Инвазия опухоли за край органа или ткани, удаление неполное.

pTx Распространение не оценить.

Аналогично оценивается состояние лимфоузлов и МТС. Необходимо также регистрировать степень злокачественности опухоли (*G-grade*: 1, 2 и 3), которая оценивается по совокупности оценки таких морфологических параметров, как степень дифференцировки, митотическая активность, клеточный полиморфизм и наличие некрозов.

Система стадирования *SIOP*.

В детской клинической практике удобнее пользоваться европейской системой стадирования *SIOP* (табл. 14.3).

Для прогноза крайне важна не только стадия заболевания, но и гистологический вариант СМТ. Различают следующие гистологические варианты (табл. 14.4).

* *T* — опухоль, *N* — состояние регионарных лимфатических узлов, *M* — наличие отдаленных метастазов — МТС.

Таблица 14.3

Система стадирования SIOP

Клиническая стадия	Инвазивность	Размер	Статус лимфоузлов	Наличие метастазов
I	T1	a или б	N ₀	M ₀
II	T2	a или б	N ₀	M ₀
III	T1 или T2	a или б	N ₁	M ₀
IV	T1 или T2	a или б	N ₀ или N ₁	M ₁

Таблица 14.4

Гистологическая классификация СМТ

Название варианта	Международная аббревиатура
Альвеолярная СМТ	AWTS
Светлоклеточная саркома	CCS
Конгенитальная фибросаркома	cFS
Экстраоссальная саркома Юинга	EES
Эпителиоидная саркома	ES
Фибросаркома	FS
Лейомиосаркома	LMS
Липосаркома	LPS
Мезенхимальная хондросаркома	MCS
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	MFH
Злокачественная мезенхиома	MMM
Злокачественные рабдоидные опухоли	MRT
Нейрофибросаркома	NFS
Примитивные нейроэктодермальные опухоли	PNET
Ретинально подобная опухоль	RAT
Альвеолярная рабдомиосаркома (РМС)	RMA
Эмбриональная РМС	RME
Неклассифицируемые (недифференцированные) РМС	RMU
Синовиальная саркома	SS
Недифференцированные саркомы	UDS
Неклассифицируемые саркомы	UKS
Сосудистые саркомы (гемангиоэндотелиомы):	VS
а) гемангиоперицитома;	
б) гемангиоэпителиома;	
в) гемангиосаркома	

ЛЕЧЕНИЕ

Комплекс лечебных мероприятий зависит в первую очередь от гистологического типа опухоли и стадии процесса. В лечебную программу всех СМТ обязательно должно входить оперативное лечение (по возможности, радикальное) и локальная лучевая терапия (ЛТ) в высоких дозах (45–55 Гр), а при ряде СМТ показана химиотерапия (ХТ).

В лечении СМТ, чувствительных к ХТ, используются викристин, ифосфамид, дактиномицин, адрибластин, карбоплатин. У этой группы опухолей применяется предоперационная химиотерапия, в результате чего размеры опухоли значительно уменьшаются и становится возможной радикальная операция без большого повреждения окружающих тканей, а в случае высокой чувствительности опухоли ХТ способна полностью уничтожить злокачественные клетки. В послеоперационном периоде применяется ЛТ в высоких дозах (44–45 Гр) и продолжается ХТ. Длительность лечения зависит от стадии заболевания и колеблется от 4–5 мес. до 10–12 мес. Для опухолей, слабо чувствительных к ХТ, главная роль в излечении принадлежит оперативному методу.

При IV стадии заболевания в связи с неудовлетворительными результатами лечения показана мегадозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга или периферических стволовых клеток.

РАБДОМИОСАРКОМА

Самая частая саркома мягких тканей у детей — это рабдомиосаркома (РМС), которая составляет более половины всех СМТ у детей.

Рабдомиосаркома — опухоль, которая возникает в любой части организма, где расположена поперечно-полосатая мускулатура. Ежегодная заболеваемость РМС — 4–7 детей на 1 миллион детского населения. Мальчики заболевают чаще, соотношение по полу 1,7 : 1. Частота диагностики РМС имеет два возрастных пика — ранний (около 2 лет) и поздний (15–19 лет), что отражает наличие двух биологических разновидностей РМС.

Ранний пик, когда преимущественно диагностируются опухоли бластомного типа (эмбриональная РМС), соответствует возрасту диагностики всех классических эмбриональных опухолей, таких как нейробластома, гепатобластома и опухоль Вилмса.

Поздний, когда диагностируются собственно РМС (саркомный тип), совпадает с пиком диагностики остеогенной саркомы и фибросаркомы.

РМС возникает из эмбриональных предшественников поперечно-полосатой мышечной ткани. Локализация рабдомиоидных опухолей

часто свидетельствует о повреждении развития органа на внутриутробном этапе. В этих случаях в опухоли обнаруживаются участки эмбриональной ткани (в треугольнике мочевого пузыря — внедрение экто- и мезодермы, в опухолях головы и шеи — жаберные щели).

По данным IRS-группы, примерно у трети больных с РМС имеются различные врожденные аномалии: нарушения развития мочеполового тракта — в 8,7% случаев, врожденные поражения ЦНС — 8%, пороки ЖКТ — 5,2%, патология ССС — 4,3%. Из нарушений развития при РМС описаны: дополнительная селезенка, скелетно-мышечные аномалии, гемигипертрофии. Описан ряд синдромов, при которых РМС встречаются гораздо чаще, чем в популяции в целом: это синдромы Бекивита—Видемана (Bechwith—Wiedemann), Реклингаузена (Rechlinhausen), Рубинштейна—Тэйби (Rubinstein—Taybi) и Горлино (Gorlino).

Не выявлено влияния факторов внешней среды на частоту возникновения РМС, но роль наследственного фактора исключить нельзя. Так, РМС, как и другие виды СМТ, встречаются в семьях, которые предрасположены к развитию злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы, остеогенная саркома, меланома, адено-кортикальная карцинома, опухоли мозга, возможно, ОЛЛ. Злокачественные новообразования в этих случаях характеризуются ранним возникновением первичной опухоли, прогностически неблагоприятным течением и высокой вероятностью развития вторичных опухолей.

Морфология РМС. При макроскопическом исследовании для РМС очень характерно наличие обширных полей некроза и кровоизлияний.

Микроскопическая картина характеризуется наличием рабдомиобластов — клеток примитивной мускулатуры с эозинофильной цитоплазмой, поперечными и продольными миофибриллами. В цитоплазме могут встречаться гранулы гликогена. Внутри одной опухоли рабдомиобласты могут быть морфологически разнообразны: круглые, веретенообразные, веретенообразно-сетчатые, клетки-головастики, многоядерные гигантские клетки.

Для хорошей морфологической диагностики рабдомиосарком особое внимание следует обратить на качество и количество тканевых образцов. Эти опухоли очень хрупки, и изменения при приготовлении препаратов могут сделать диагностику невозможной. Помимо дополнительной окраски по Май—Грюнвальд—Гимзе, которая проводится при диагностике всех опухолей детского возраста, обязательно применяются иммуногистохимические методы, которые позволяют выявить наличие десмина, миоглобина, миозина, актина, креатинкиназы, энлазы промежуточного протеина, что делает возможным более точно верифицировать диагноз.

Гистологически различают три группы РМС, которые отличаются по клиническому течению и прогнозу.

1. Эмбриональный тип:



Рис. 14.1. КТ. Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты

- ботриоидный;
 - неботриоидный.
2. Альвеолярный тип.
 3. Недифференцированный тип.

Эмбриональный тип (50–60% случаев) характеризуется большим числом крупных эозинофильных миобластов и множеством примитивных круглых и веретенообразных клеток со слабой мышечной дифференцировкой. В цитоплазме обнаруживаются поперечно-полосатые структуры. Этот тип чаще поражает область головы и шеи и мочеполовой тракт (рис. 14.1). Особую подгруппу составляют

ботриоидные опухоли, названные так из-за своеобразного роста, напоминающего гроздь винограда. Излюбленные локализации — полые органы, такие как влагалище, мочевого пузыря, слуховой канал. Прогноз этих опухолей сравнительно благоприятен.

Альвеолярный тип (20%) характеризуется псевдоальвеолярным ростом и визуально напоминает легкие плода. Чаще этот тип встречается у подростков, поражает конечности, туловище, промежность. Имеет тенденцию к раннему метастазированию (особенно в костный мозг) и является прогностически неблагоприятным.

Распространяться РМС может как путем прорастания в соседние органы и ткани, так и метастазируя по лимфатическим и венозным сосудам. Наиболее часто встречаются метастазы в регионарные лимфоузлы, легкие, печень, костный мозг, кости и ЦНС.

Прогноз. Международная классификация выделяет три подгруппы РМС соответственно прогнозу.

1. Группа с хорошим прогнозом — ботриоидные и лейомиоматозные формы.
2. Промежуточная группа — все эмбриональные формы.
3. Группа с плохим прогнозом — альвеолярный тип, включая особую форму — солидный альвеолярный тип.

В прогностическом плане более благоприятны локализованные опухоли орбиты, паратестикулярных областей, влагалища и мочевого пузыря, так как благодаря их расположению возможно их радикальное удаление. Худший прогноз — у РМС, располагающихся в параназальных областях, т. е. в носоглотке, параназальных синусах, среднем ухе и на основании черепа. Опухоли этих локализаций обычно невозможно радикально удалить, с чем связана высокая частота местных рецидивов.

РМС относится к химиочувствительным опухолям, поэтому в ее лечении используется пред- и постоперационная химиотерапия наряду с ЛТ. (Принципы терапии изложены выше.)

В настоящее время существуют три крупные международные кооперативные группы по лечению РМС (IRS, SIOP, AIEOP/ICG), которые имеют разные протоколы лечения больных с РМС. Существующие протоколы лечения отличаются более или менее частым применением ЛТ, дозами облучения, различными режимами использования антрациклинов и длительностью терапии. Большинство современных программ лечения обеспечивает долговременную выживаемость больных с РМС с локализованной опухолью в случае ее радикального удаления на уровне 80%. При местно распространенном процессе, если при использовании ХТ в сочетании с ЛТ и операцией удастся достичь полной ремиссии, 5-летняя выживаемость этих больных составляет около 70% (за исключением параингазальной локализации и альвеолярного гистологического типа). При наличии метастазов долговременная выживаемость не превышает 25%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alberto S., Pappo M. D.* Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas of childhood// *J. Current Opinion in Oncology.*— 1995.— Vol. 7.— P. 361–366.
- Asmar L., Gehan E. A., Webber B. L. et al.* Agreement among and within groups of pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related childhood sarcomas: report of an international study four pathology classifications// *Cancer.*— 1994.— Vol. 74.— P. 2579–2588.
- Crist W., Gehan E. A., Ragab A. H. et al.* The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III// *J. Clin. Oncol.*— 1995.— Vol. 13.— P. 610–630.
- Kigston J., Plowman P., Wright J.* Radiotherapy still has a major role in the management of localized orbital rhabdomyosarcoma (letter)// *J. Clin. Oncol.*— 1995.— Vol. 13.— P. 798–799.
- McCoy D. M., Lerine E. A., Ferrer K. et al.* Pediatric soft tissue sarcomas of non-myo-genic origin// *J. Surg. Oncol.*— 1993.— Vol. 53.— P. 149–153.
- Pappo A. S., Fontanesi J., Luo X. et al.* Synovial sarcoma in children and adults: the St. Jude Children's Research Hospital experience// *J. Clin. Oncol.*— 1994.— Vol. 12.— P. 2360–2366.
- Sreekantaiah C., Ladanyi M., Rodrigues et al.* Chromosomal aberrations in soft tissue tumours: relevance to diagnosis, classification and molecular mechanisms// *J. Pathol.*— 1994.— Vol. 144.— P. 1121–1134.
- Stiller C. A., Parking D. M.* International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas// *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*— 1994.— Vol. 8.— P. 107–119.
- Wharam M., Anderson J., Breneman J. et al.* Radiotherapy for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Clinical Group III patients: influence of primary site on local failure risk/Third International Congress on Soft Tissue Sarcoma in Children and Adolescents.— Stuttgart, 1997.— Lecture 11.— P. 1–2.

В печени могут развиваться первичные опухоли, т. е. опухоли из печеночных клеток и опухоли другого происхождения, как, например, рабдомиосаркома, ангиосаркома. В печени также могут возникать и доброкачественные опухоли, самыми частыми из которых являются гемангиома, гамартома и аденома.

Первичные опухоли печени у детей занимают третье место по частоте среди абдоминальных опухолей после нейробластом и опухоли Вилмса. 80% этих опухолей являются злокачественными, причем преимущественно встречаются гепатобластомы и гепатоцеллюлярные карциномы. Тактика лечения больного и прогноз зависят от гистологических находок после проведенной биопсии опухоли.

Гепатобластома (НВ) — наиболее часто встречается в раннем детском возрасте (моложе 5 лет). У детей, страдающих этой опухолью, практически не наблюдается развитие цирроза печени. Эта опухоль закладывается в процессе эмбрионального развития, когда происходит распространенное нарушение органогенеза, и вследствие этого неконтролируемая пролиферация незрелой ткани. Наблюдаемое сочетание опухоли Вилмса и НВ, обеих эмбриональных опухолей, доказывает, что в процессе созревания действует определенный онкоген. Отмечается некоторая связь между возникновением НВ и применением матерью оральных контрацептивов, а также с фетальным алкогольным синдромом.

Гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) — встречается у детей более старшего возраста (более 10 лет) и носит название «взрослый тип», поскольку практически не отличается от гепатоцеллюлярного рака взрослых. Но прогноз у детей, перенесших резекцию печени, значительно лучше, чем у взрослых.

Только четвертая часть всех детских НСС возникает на фоне цирроза печени, тогда как у взрослых рак развивается преимущественно на фоне цирроза печени.

Очень редко и главным образом у детей старшего возраста встречается *холангиокарцинома*.

НСС часто ассоциируется с вирусом гепатита В, а именно:

- австралийский антиген часто обнаруживается у детей с НСС с циррозом печени и без него;
- в регионах с повышенной заболеваемостью гепатитом В также увеличена частота случаев НСС.

Риск развития этой опухоли значительно увеличивается у носителей HBsAg по сравнению со здоровыми людьми.

Высокая частота развития НСС, причем с циррозом печени, отмечается у детей с хронической формой наследственной тирозинемии, а также при длительном использовании андрогенных анаболических стероидов, при снижении уровня α_1 -антитрипсина (главного ингибитора протеаз в плазме) до 10–15% от нормы.

ГЕПАТОБЛАСТОМА

Гепатобластома является преимущественно унифокальной опухолью и поражает чаще всего правую долю печени. Опухоль часто инкапсулирована, имеет вид дольчатой массы, с участками некроза и кровоизлияний. Опухоль обычно содержит мезенхимальные элементы — наряду с клетками гепатобластомы встречается остеодная ткань, незрелая мезенхима и очаги гемопоза. В зависимости от степени клеточной дифференцировки опухоль обычно представляет сочетание различных клеточных типов.

Опухоль, преимущественно состоящая из фетальных клеток, определяется как *фетальный тип*, или *высокодифференцированная НВ*. Фетальные клетки меньше нормальных гепатоцитов, имеют малый плеоморфизм и более низкое ядерно-цитоплазмное соотношение. Митозы встречаются редко. Между клетками часто располагаются каналы с желчью или без нее, но они не являются желчными протоками. Эти опухолевые клетки похожи на клетки печени плода фетально-го периода развития.

Эмбриональный тип НВ представлен более мелкими и менее дифференцированными клетками с выраженным плеоморфизмом, частыми митозами. Клетки могут формировать каналы и выглядеть как ранние протоки эмбриональной печени. Эмбриональной, или низкокодифференцированной, гепатобластомой называется опухоль, в которой содержится более половины клеток эмбрионального типа.

Макротрабекулярный тип — фетальные и/или эмбриональные опухолевые клетки располагаются в виде тяжелой или пластинок. Размер клеток может превосходить размер нормальных гепатоцитов и может напоминать клетки НСС.

Анапластический тип НВ состоит, главным образом, из мелких клеток с темным ядром и скудной цитоплазмой, большим количеством митозов. Часто в опухоли этого типа находятся незрелые формы печеночных протоков.

Установлено, что примерно 30% НВ являются опухолями смешанного типа, с наличием мезенхимального и эпителиального компонента, причем наличие эпителиального компонента — это наиважнейший

фактор, определяющий прогноз. По данным других исследователей, прогностически неблагоприятным фактором является присутствие эмбрионального или низкодифференцированного компонента в опухоли. НВ метастазирует чаще всего в легкие и ворота печени. Редко встречаются метастазы в кости.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

Гепатоцеллюлярная карцинома чаще всего развивается мультицентрично, с широкой инвазией печени. Опухоль состоит из клеток различного размера и плеоморфизма, но значительно более крупных, чем нормальные гепатоциты. Гораздо чаще, чем при НВ, встречаются очаги некроза и кровоизлияний. Опухоль часто содержит желчь, гигантские клетки. В отличие от НВ очаги гемопозза отсутствуют. Особый вариант НСС встречается у детей старшего возраста — фиброламеллярная карцинома. Эта опухоль имеет более благоприятное течение и не осложняется циррозом печени. Она характеризуется округлыми, густо эозинофильными гепатоцитами, в избытке окружающими фиброзную строму, состоящую из тонких, параллельно расположенных фиброзных волокон. Обилие фиброзной ткани необычно для НСС, и эта опухоль может напоминать нодулярную гиперплазию. НСС также метастазирует в легкие, регионарные лимфоузлы и редко — в кости.

К редким вариантам злокачественных опухолей печени относится *эмбриональная (мезенхимальная) саркома печени*. Она встречается в более поздний период детства, чем НВ, но несколько раньше, чем НСС (средний возраст пациентов 6–10 лет). До недавнего времени пациенты с данным вариантом опухоли имели плохой прогноз, смертность составляла 80% (в среднем в течение 11 месяцев). Несмотря на радикальную операцию, часты рецидивы опухоли. В последнее время, в связи с применением комплексной терапии, выживаемость несколько улучшилась.

К другим вариантам редких злокачественных опухолей печени относятся: ангиосаркома, рабдомиосаркома, лейомиома, злокачественная тератома, первичная лимфома.

ДИАГНОСТИКА

Выявление опухоли печени обычно не представляет трудности уже при осмотре больного. Первым клиническим признаком является увеличение живота в объеме. Опухоль почти всегда пальпируется через переднюю брюшную стенку. Боли отмечаются редко, в основном у более старших детей. Часты жалобы на анорексию, тошноту, рвоту,

лихорадку. Может быть выявлена анемия. При НСС в 25% случаев нарастает желтуха (гораздо чаще, чем при НВ). При сопутствующем циррозе печени отмечается спленомегалия. Клинические симптомы нарастают в течение 1–2 месяцев.

Среди пациентов с НВ в 2% случаев выявляется преждевременное половое созревание (вследствие продукции опухолью гонадотропина).

Проводимые исследования:

1. Клинический анализ крови — выявляется нормохромная, нормоцитарная анемия, тромбоцитоз. При НСС может наблюдаться полицитемия.
2. Биохимический анализ крови — незначительное повышение уровня печеночных ферментов и щелочной фосфатазы (чаще при НСС). Уровень билирубина повышается редко.
3. Определение уровня α -фетопroteина (АФП). Этот гликопротеин продуцируется желточным мешком, печенью и кишечником плода, достигая максимальной концентрации на 13-й неделе гестации и затем уровень его снижается, уменьшаясь до «взрослого» уровня к 3 месяцам жизни ребенка. У пациентов с НВ уровень АФП значительно повышается, в основном при опухолях фетального типа. Эмбриональные опухоли реже продуцируют АФП. Повышение его уровня также может наблюдаться и при НСС, но значительно реже. Уровень АФП является маркером опухоли в процессе ее лечения и последующего наблюдения за пациентом. Но иногда встречаются не продуцирующие АФП метастазы после удаления АФП-продуцирующей опухоли.
4. При фибролампеллярной НСС выявляется специфическая аномалия витамин- B_{12} -связывающего протеина (повышение его уровня).
5. При НВ иногда отмечается повышение уровня человеческого хорионического гонадотропина в сыворотке и моче. В редких случаях эта опухоль может продуцировать прогестерон и тестостерон.
6. При обзорной рентгенографии живота выявляется увеличение печени, в редких случаях могут быть кальцификаты. Опухоль, исходящая из правой доли, смещает кишечник вниз и вперед. Опухоль, исходящая из левой доли, смещает желудок кзади и латерально. Может наблюдаться смещение книзу правой почки.
7. УЗИ брюшной полости исключает, в первую очередь, гидронефроз, кисты холедоха, печеночный абсцесс. Кистозный очаг в печени, как правило, связан с доброкачественным процессом, но такой же вид может иметь и злокачественная опухоль при кровоизлиянии в нее или развитии массивного некроза. Наиболее эффективным методом диагностики опухолей печени является интраоперационное УЗИ (чувствительность 98–100%). Этот метод позволяет точно установить связь опухоли с сосудами (v. hepatica, v. porta).



Рис. 15.1. Ангиография.
Гепатобластома



Рис. 15.2. КТ. Гепатобластома
правой доли печени

8. Сцинтиграфия печени с различными изотопами (I^{131} , Au^{198} , Tc^{99m}) выявляет локализацию и размеры опухоли (опухолевые очаги имеют вид дефекта наполнения), может выявить множественные опухолевые очаги.
9. Ангиография (аортография или, предпочтительнее, соeliac-артериография) дает весьма важную информацию. Смещение сосудов вокруг опухоли, аномальное их расположение, наличие дополнительных сосудов, артериовенозных шунтов — все это важно знать при предоперационном обследовании для планирования тактики операции (рис. 15.1).
10. Компьютерная томография живота дает наиболее полную информацию о местном распространении опухоли и состоянии регионарных лимфатических узлов (рис. 15.2).
11. До начала терапии необходимо гистологическое исследование опухоли. Традиционно проводится диагностическая лапаротомия. Но в настоящее время многие предпочитают проводить пункционную биопсию печени, особенно в случаях, когда опухоль неоперабельна.

СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование злокачественных опухолей печени проводится после оперативного вмешательства.

Стадия I. Полная резекция опухоли.

Микроскопически — отсутствие опухолевых клеток в оставшейся ткани печени.

Стадия IIА. Полная резекция опухоли.

Микроскопически — наличие опухолевых клеток в оставшейся ткани печени.

Стадия IIВ. Полная резекция опухоли.

Микроскопически — наличие опухолевых клеток в тканях, прилежающих к печени.

Стадия IIIА. Полная резекция опухоли.

Наличие метастазов в лимфоузлы и нарушение целостности опухоли. Наличие метастазов в лимфоузлы без нарушения целостности опухоли.

Стадия IIIВ. Неполная резекция опухоли (макроскопически).

Наличие метастазов в лимфоузлы и нарушение целостности опухоли. Наличие метастазов в лимфоузлы без нарушения целостности опухоли.

Стадия IV. Наличие отдаленных метастазов.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективный метод лечения опухоли печени — радикальное ее удаление. Без оперативного вмешательства средняя продолжительность жизни у больных с НСС составляет 5 месяцев (максимальная — 24 месяца). Однако при опухолях больших размеров операция связана с большими техническими трудностями и большим риском для жизни больного.

При проведении эффективного оперативного лечения необходимо решить четыре основные задачи:

- удаление всей опухоли;
- сохранение функции резецированной печени;
- сохранение портального и печеночного венозного кровотока;
- сохранение хорошего билиарного дренажа.

Детям допустимо резецировать до 80% печеночной ткани. В основном проводится лобэктомия, гемигепатэктомия и резекция правой доли печени.

НВ принадлежит к высокочувствительным к химиотерапии опухолям. В их лечении используются антрациклины, ифосфамид, препараты платины. Даже в случае радикального удаления опухоли показана послеоперационная химиотерапия, как правило, адрибластином. Локализованная резектабельная НВ может быть излечена в 60% случаев. При опухолях больших размеров проводят интенсивную химиотерапию, переводя опухоль в разряд операбельных, и после операции продолжают химиотерапию. Маркером хорошего ответа на химиотерапию является снижение уровня АФП.

Современные методы терапии позволяют улучшить прогноз заболевания в случае неоперабельных опухолей печени.

1. Трансплантация печени.
 2. Криохирургический метод — разрушение опухолевой ткани с помощью местного воздействия низких температур.
 3. Химиоэмболизация — инфузия цитостатиков непосредственно в печеночную артерию или воротную вену. Эмболизация печеночной артерии избирательно лишает опухоль кровоснабжения из воротной вены. При этом в опухоли создается и высокая концентрация химиопрепарата (в 10–25 раз больше, чем при внутривенной инфузии, но с минимальным общим токсическим эффектом) и увеличивается время его воздействия на опухоль.
 4. Введение в опухоль 99,5% спирта под контролем УЗИ — метод эффективен при наличии опухоли малых размеров (менее 3–4 см в диаметре), но нерезектабельных.
- Как вспомогательный метод иногда применяется и лучевая терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Brechot C.* Hepatitis C virus 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma// *Hepatology*.— 1997.— Vol. 25.— P. 772–774.
- Coftone M., Turri M.* et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis an 8 year perspective study by ultrasound and alpha-fetorprotein// *J. Hepatology*.— 1994.— Vol. 21.— P. 1029–1034.
- Conran R. M., Hitchcock C. L.* et al. Hepatoblastoma: the prognostic significance of histologie type// *Pediatr. Pathiol.*— 1992.— Vol. 12.— P. 167–183.
- Debuire B., Paterlini P.* et al. Analysis of the p53 gene in European hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas// *Oncogene*.— 1993.— Vol. 8.— P. 2303–2306.
- Filler R. M., Ehrlich et al.* Preoperative chemotherapy for hepatoblastoma// *Surgery*.— 1991.— Vol. 10.— P. 591–596.
- Haas J. E., Muszynski K. A.* et al. Histopatology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma// *Cancer*.— 1989.— Vol. 64.— P. 1082–1095.
- Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study// *Hepatology*.— 1997.— Vol. 25.— P. 754–758.
- Ortega J. A., Krailo M. D.* et al. Effective treatment of inresectable of metastatic hepatoblastoma with cisplatin and doxorubicin chemotherapy// *J. Clin. Oncol.*— 1991.— Vil. 9.— P. 2167–2170.
- Pinkerton C. R., Cushing B.* Childhood cancer management.— Sepion, 1984.
- Pizzo P. A., Poplack D. G.* Pediatric oncology.— 1989.
- Shimotono K.* Hepatitis C virus as a causative agent of hepatocellular carcinoma// *Intervirolgy*.— 1995.— Vol. 38.— P. 162–169.
- Stinger M., Spitz L.* et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma// *Brit. J. Surgery*.— 1995.— Vol. 82.— P. 386–391.

Злокачественные опухоли глаза не являются частыми опухолевыми поражениями у детей. Большинство опухолей глаза детского возраста развиваются в сетчатке, и именно ретинобластома (РБ) — самая частая первичная злокачественная опухоль глаза. У взрослых же опухоли глаза развиваются, главным образом, в увеальном тракте. Меланома — самая частая опухоль глаза взрослого контингента больных.

Второй особенностью опухолевого поражения глаза детского возраста является первичный характер поражения. Метастазы в глазные яблоки у детей возникают крайне редко и ограничиваются поражением при лейкомиях и лимфомах. У взрослых же вторичное метастатическое поражение глаза встречается довольно часто.

Ретинобластома — это врожденная опухоль, хотя редко диагностируется к моменту рождения ребенка. Она может возникать спорадически или может быть наследственной. Больные с наследственной формой ретинобластомы имеют склонность к другим злокачественным опухолям. В 89% случаев ретинобластома диагностируется до трех лет, в 98% случаев — до пяти лет. Пик диагностики заболевания — 2 года. Болезнь одинаково часто встречается как среди мальчиков, так и девочек. Широко распространена по всему миру. На 20 тысяч родившихся детей в среднем один ребенок будет болен ретинобластомой. Опухоль нередко носит билатеральный характер поражения, частота двустороннего поражения составляет около 20–30%. По статистике билатеральные случаи диагностируются раньше, чем унилатеральные. Дети с ретинобластомой часто имеют ряд врожденных пороков развития: пороки сердечно-сосудистой системы, расщелина мягкого неба, детский кортикальный гиперостоз, неправильная закладка зубов и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Описаны врожденные и спорадические формы ретинобластомы. Врожденные (за некоторыми исключениями) передаются по законам Менделя, как аутосомно-доминантная форма с почти полной пенетрантностью. Известно, что 60% ретинобластом — это ненаследственные и односторонние опухоли, 15% — наследственные и двусторонние.

В настоящее время в определенном проценте случаев при цитогенетических исследованиях выявлены четкие генетические изменения, а именно: делеция в одной из 13-й пары хромосом. Типичной зоной этого поражения является 14-й локус длинного плеча 13-й хромосомы (13q14). Эта точка на длинном плече 13-й хромосомы называется ретинобластомным геном (RB1). Предложена двусобытийная генетическая модель развития ретинобластомы («Two-hit»). RB1-ген обладает также плеотропной активностью, в определенных ситуациях возможно повреждение тумор-супрессорной функции этого гена.

Пациенты с ретинобластомой имеют существенный риск развития вторых опухолей. Преимущественно такой опухолью бывает остеогенная саркома, что обусловлено в первую очередь генетическими изменениями. Для остеосаркомы, также как и для ретинобластомы, характерно повреждение ретинобластомного гена (RB1).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гистогенез опухоли все еще спорен. Вирхов считал, что ретинобластома — это глиальная опухоль, однако современные авторы считают, что ретинобластома имеет нейроэктодермальное происхождение. Опухоль может развиваться в любом ядерном слое сетчатки. Опухолевые клетки имеют гиперхромное ядро различных размеров и скудную цитоплазму. Митотические фигуры многочисленны. Выражены явления некроза. Характерно образование розеток. В некротической зоне появляются кальцификаты, особенно в случае больших размеров опухолей. Опухолевые клетки имеют разную степень дифференциации.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина определяется типом опухолевого роста: эндофитным или экзофитным. При эндофитном росте ретинобластома развивается из клеток, расположенных на внутренней поверхности сетчатки. При экзофитном варианте — из клеток наружного слоя сетчатки.

Большинство опухолей диагностируется, когда процесс еще не вышел за пределы глаза. Признаки и симптомы внутриглазной опухоли зависят от ее размера и расположения.

Одним из первых симптомов опухоли является лейкокория (белый зрачковый рефлекс), или симптом «кошачьего глаза», который нередко описывается родителями ребенка, как какое-то необычное свечение в

одном или обоих глазах (рис. 16.1). Этот симптом появляется тогда, когда опухоль уже достаточно большая или в случаях опухолевого расслоения сетчатки, что приводит к выпячиванию опухолевых масс за хрусталиком, которые и видны через зрачок. До появления лейкокории небольшие опухоли, расположенные близко к *fovea* (ямка) и *macula* (пятно), приводят к потере центрального зрения, затем и к потере бинокулярного зрения, следствием чего нередко является косоглазие.

Потеря зрения — один из ранних симптомов ретинобластомы, который редко выявляется, так как маленькие дети не в состоянии оценить его развитие. Косоглазие — второй по частоте симптом развития опухоли. Он выявляется чаще, так как его замечают окружающие.

Внутриглазные опухоли безболезненны до тех пор, пока не разовьются вторичная глаукома или воспаление. Боли, вызванные повышением внутриглазного давления, — третий по частоте симптом ретинобластомы.

При поздней диагностике, когда уже имеет место экстраглазная стадия болезни, выявляется распространение опухоли на орбиту и признаки диссеминации процесса (отдаленные метастазы).

Билатеральные наследственные опухоли в большинстве случаев имеют мультифокальное поражение с несколькими опухолевыми образованиями в каждом глазу, тогда как при спорадических случаях обычно имеется одиночный опухолевый узел.

Течение болезни. Внутриглазная стадия ретинобластомы угрожает зрению. Опухоль становится видимой офтальмоскопически, когда ее размеры достигают 0,25 мм в диаметре. Опухоль этого размера заключена внутри сетчатки и представлена в виде полупрозрачной полусферической массы, которая затемняет офтальмоскопический вид подлежащей сосудистой оболочки.

Опухоль растет и становится более непроницаемой, нередко она слабо-розового цвета из-за сосудов, которые могут быть на ее поверхности. Опухоль может расти внутрь (эндофитный тип роста) в стекло-



Рис. 16.1. Ретинобластома. Симптом «кошачьего глаза» (лейкокория)

видное тело. Эндофитные ретинобластомы обычно рыхлые, они как бы метастазируют внутри стекловидного тела, могут распространяться в переднюю камеру глаза. В период внутриглазной фазы болезни часто развивается глаукома. В случае прогрессирования заболевания глаз становится слепым, развивается болевой синдром, рвота, анорексия. Рост опухоли может идти наружу за сетчатую оболочку. Опухоли с этими признаками роста называются экзофитными. В одном глазу могут наблюдаться опухоли обоих типов роста.

Экстраокулярная стадия ретинобластомы угрожает не только зрению, но и жизни больного из-за непосредственного распространения на центральную нервную систему. Распространение опухоли по ЦНС обычно идет по мягкой мозговой оболочке через lamina cribrosa, которая отграничивает глаз от головного мозга, а также опухоль может распространяться по зрительному нерву, особенно часто — по его интракраниальной части. Распространение опухоли на сосудистую оболочку приводит к гематогенному метастазированию. Опухоль может прорасти и склеру. В поздних стадиях болезни поражаются регионарные лимфоузлы и появляются отдаленные метастазы.

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на ретинобластому офтальмологическое исследование обоих глаз должно быть произведено под наркозом. Диагноз ставится только клинически. Все внутриглазные процедуры, направленные на получение ткани для гистологического и цитологического исследования, представляют риск распространения опухолевого процесса и являются абсолютно противопоказанными.

Эхография и КТ являются необходимыми диагностическими процедурами. УЗИ глаза в двух проекциях считается очень ценным исследованием для выявления наличия или отсутствия опухоли в заднем сегменте в тех случаях, когда глазное дно может быть затемнено отслоенной сетчаткой или кровоизлиянием. При УЗИ ретинобластома дает эффект высокого акустического отражения, обусловленного наличием кальцификатов в ткани опухоли. В дополнение к этому следует сказать, что УЗИ — более чувствительный метод в сравнении с рентгенологическим исследованием при определении характера ответа на проводимую консервативную терапию.

КТ — обязательный метод исследования для определения внутриглазного и внеглазного распространения болезни. Проводится КТ тканей орбиты и головного мозга.

МРТ — чрезвычайно полезное исследование, дополняющее КТ в оценке поражения зрительного нерва, субарахноидального поражения и вовлечения головного мозга.

Простая рентгенография дает возможность выявить кальцификаты, которые патогномичны ретинобластоме, но КТ — более точный и более чувствительный метод.

Во время офтальмологического исследования под наркозом следует выполнить пункцию костного мозга (ретинобластома редко, но метастазирует в костный мозг) и спинно-мозговую пункцию с анализом ликвора. Однако эти исследования могут быть отложены, если планируется энуклеация. После гистологического исследования тканей удаленного глаза и определения инвазии зрительного нерва, поражения сосудистой оболочки, склеры — эти исследования будут либо излишни, либо необходимы.

Остеосцинтиграфия в определенных ситуациях также может быть необходима.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Ретинобластома должна быть дифференцирована от таких состояний, которые тоже вызывают отслоение сетчатки. Наиболее частыми из них являются сосудистые аномалии, называемые Coat's disease. Это заболевание отличается от ретинобластомы наличием телеангиэктатических сосудов внутри отслоенной сетчатки и отсутствием опухоли при эхографическом исследовании. Другие поражения сетчатки, такие как рубцовая ретинопатия или дисплазия сетчатки, могут эхографически имитировать опухоль. Ретинобластома должна быть дифференцирована от гранулематозных состояний, которые могут быть в стекловидном теле, от гамартом сетчатки. Гранулемы могут быть обусловлены воспалительными изменениями, это могут быть и нематоды. Гамартомы могут быть изолированным поражением, но нередко сочетаются с нейрофиброматозом и туберозным склерозом. Картину ретинобластомы может имитировать и инфекционное поражение — *Toxocara canis*. Экстраокулярные ретинобластомы следует дифференцировать с мягкотканными саркомами, в основном это рабдомиосаркомы и метастазы нейробластомы. Поражение орбиты и самого глаза возможно при лейкомиях и лимфомах.

СТАДИРОВАНИЕ

Так как тактика лечения ретинобластом зависит от размера опухоли и степени распространения опухолевого процесса, стадирование является необходимым.

Самой распространенной стадийной классификацией является Reese–Ellsworth-классификация (1969). Однако эта классификация имеет отношение только к внутриглазным поражениям. В основу классификации положена прогностическая зависимость между локализацией опухоли, степенью опухолевого поражения и, в зависимости от этого, возможностью сохранения зрения.

Согласно этой классификации, все пациенты подразделяются на 5 групп в зависимости от прогноза в отношении сохранения зрения (но не в отношении прогноза заболевания).

Группа I (наиболее благоприятная).

- A. Солитарная опухоль, меньше, чем 4 дисковых диаметров, расположенная на или позади экватора.
- B. Множественные опухоли, не больше, чем 4 дисковых диаметра, все расположенные на или позади экватора.

Группа II (благоприятная).

- A. Солитарная опухоль, от 4 до 10 дисковых диаметров, расположенная на или позади экватора.
- B. Множественные опухоли, от 4 до 10 дисковых диаметров, расположенные позади экватора.

Группа III (сомнительная).

- A. Любое поражение впереди от экватора.
- B. Солитарные опухоли, больше, чем 10 дисковых диаметров позади экватора.

Группа IV (неблагоприятная).

- A. Множественные опухоли, любая из которых больше, чем 10 дисковых диаметров.
- B. Любое поражение впереди от ora serrata.

Группа V (самая неблагоприятная).

- A. Опухоли, вовлекающие более чем половину сетчатки.
- B. Обсеменение стекловидного тела.

Размер опухоли традиционно определяется размером оптического диска, что составляет 1,5 мм.

В настоящее время нет единой стадийной классификации для ретинобластом с любым вариантом опухолевого распространения. Специалистами из St. Jude Children's Research Hospital (США) предложена другая стадийная классификация.

I с т а д и я. *Опухоль ограничена сетчаткой.*

- A. Солитарная < 6 дл.
- B. Мультифокальная, все < 6 дл.
- C. Солитарная или мультифокальная, вовлекающая менее 50% ретины кзади от экватора.
- D. > 50% ретины кзади от экватора.
- E. > 50% ретины с поражением впереди от экватора.

II стадия. Опухоль выходит за пределы ретины, но ограничена глазом.

- A. Распространение на диск зрительного нерва.
- B. Распространение на сосудистую оболочку.
- C. Поражение передней камеры глаза.
- D. Распространение на сосудистую оболочку и диск зрительного нерва.

III стадия. Опухоль экстраокулярная, без отдаленных метастазов.

- A. Распространение по краю резекции зрительного нерва.
- B. Распространение через склеру в орбиту.
- C. Распространение на сосудистую оболочку и по краю резекции зрительного нерва.
- D. Распространение через склеру и по краю резекции зрительного нерва.

IV стадия. Отдаленные метастазы.

- A. Распространение на головной мозг (+спинномозговая жидкость).
- B. Поражение костного мозга.
- C. Поражение костей, мягких тканей, лимфоузлов.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время в лечении ретинобластом используются: оперативный метод, лучевая терапия и химиотерапия. Правильное сочетание предложенных методов дает возможность получения хороших результатов. Поэтому при планировании лечения следующие принципиальные моменты имеют огромное значение:

1. Одностороннее или двустороннее поражение.
2. Зрение сохранено, и имеется возможность его сохранения.
3. Поражение только внутриглазное, или процесс уже распространился на зрительный нерв.
4. Имеет ли место распространение процесса на орбиту, на ЦНС, наличие отдаленных метастазов.

В настоящее время существует тенденция к максимально возможному консервативному лечению. Криотерапия и фотокоагуляция — два прекрасных метода лечения ретинобластом, позволяющие сохранить глаз и зрение и практически не дающие осложнений. В случае рецидива заболевания возможно повторение лечения. Однако консервативное лечение эффективно только при небольших опухолях. Криотерапия показана при поражении переднего отдела сетчатки, фотокоагуляция — при поражении заднего отдела сетчатки.

Оперативный метод. Самым частым видом операции при ретинобластоме является энуклеация. Показаниями к энуклеации является массивный характер внутриглазного поражения, глаукома, вызванная разрастанием сосудов опухоли, отсутствие зрения и невозможность его восстановления.

Самым важным моментом этой операции является отсечение зрительного нерва так далеко, как это только возможно. Через 3–6 недель после этой операции уже возможно протезирование. Энуклеация – самый хороший метод лечения, дающий лучшие результаты выживаемости. Летальность после энуклеации минимальна. После этой операции в последующем не требуется регулярное обследование под наркозом.

Однако поскольку эта операция чаще всего производится в возрасте до трех лет, она влечет за собой большие косметические дефекты, так как к этому возрасту орбита еще не сформировалась окончательно. После операции из-за отсутствия глаза кости, формирующие орбиту, растут активнее, что и вызывает косметический дефект.

Удаленный глаз должен быть подвергнут тщательному гистологическому исследованию. Главными факторами, определяющими плохой прогноз, являются инвазия зрительного нерва, особенно на уровне резецированного края, интенсивная инвазия сосудистой оболочки, экстрасклеральная инвазия. В случаях внеглазного распространения опухолевого процесса показана *эксентерация орбиты* – операция еще более калечащая, чем энуклеация.

Лучевое лечение. В попытке сохранить зрение облучение становится методом выбора в лечении пациентов с ретинобластомой. Целью лучевого лечения является излечение с сохранением зрения. Однако преимущества в выборе этого метода должны быть взвешены и сравнены с возможными непосредственными и отдаленными осложнениями. Если может быть сохранено зрение, то следует отдать предпочтение лучевой терапии, чем энуклеации. Существует несколько методик лучевой терапии, однако чаще используется наружное облучение с двумя латеральными полями. Так как большинство пациентов имеют множественные опухоли в одном или обоих глазах и эти опухоли мультифокальны по своему происхождению, поле облучения должно включать всю сетчатую оболочку, передняя граница которой – *ora serrata*. В поле облучения также должно быть включено стекловидное тело и 10 мм передней части зрительного нерва. Дозы лучевой терапии должны быть высокими – от 3500 Гр у больных I–III групп до 4500 Гр у больных IV–V групп. Рекомендуется использование специальных блоков для хрусталика, чтобы избежать развития постлучевой катаракты. Некоторые авторы критикуют латеральные поля, так как возможны рецидивы в передней части сетчатки. Практически это бывает редко, однако в случае такой локализации опухоли показана дополнительная криотерапия.

Так как пациенты с ретинобластомой — это преимущественно дети до трех лет, для проведения лучевой терапии необходим наркоз и специальный стол для фиксации больного.

Ретинобластома — это опухоль, чрезвычайно чувствительная к лучевому лечению. Получая только лучевую терапию, 75% пациентов может быть излечено, а при добавлении криотерапии и фотокоагуляции процент излечения может быть и выше. Главное — этот метод сохраняет зрение.

Для оптимального проведения лучевого лечения необходимо участие группы специалистов, в которую входят сестра, врачи разного профиля, анестезиологи, хорошо знающие эту патологию.

В некоторых случаях возможно использование радиоактивных пластинок, но их применение ограничено, так как доза облучения распределяется неравномерно, она высока только в месте имплантации. Такая высокая доза облучения может привести к сосудистым повреждениям и последующим кровотечениям. Поэтому эта методика лучевого лечения показана только при очень маленьких опухолях, расположенных вне оптического диска. Также эта методика не показана детям с наследственной ретинобластомой, так как в этом случае наиболее вероятен мультифокальный характер поражения.

Химиотерапия. Хирургический метод и лучевая терапия могут дать излечение практически в 80–90% случаев. ХТ должна быть применена в случаях массивного внутриглазного поражения, при инвазии зрительного нерва, особенно если имеет место инвазия резецированного края нерва, при поражениях орбиты, при региональных метастазах.

Ретинобластома высоко чувствительна к ряду химиотерапевтических препаратов. В лечении используется сочетание нескольких цитостатиков. Сочетание винкристина, карбоплатина, вепезида — самое эффективное в настоящее время. Схема химиотерапии с препаратами винкристин, циклофосфан, доксорубин — также эффективна, однако в последнее время отдается предпочтение первой комбинации из-за того, что циклофосфан увеличивает риск развития вторых опухолей и приводит к стерилизации пациентов, а доксорубин обладает высокой кардиотоксичностью.

В последние годы в развитых странах в связи с хорошей диагностикой отмечено увеличение числа больных с ранними стадиями болезни. В этих случаях криотерапии, фотокоагуляции и лучевой терапии может быть достаточно для излечения пациента и сохранения зрения.

В настоящее время имеется возрастающая тенденция к органосохраняемому лечению, в связи с чем химиотерапия в этом лечении играет не последнюю роль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moll A. C., Koten J. W., Lindenmayer D. A. E.* Three histopatological types of retinoblastoma and their relation to heredity and of enucleation// *J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 33. – P. 923–927.
- Galli B. L., Budning A., Boer G.* Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy// *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – P. 1321–1328.
- Donaldson S. S., Egbert P. R., Lee W. H.* Retinoblastoma// *Principles and practice of pediatric oncology (2 ed.)*/Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack. – Philadelphia, 1993. – P. 682–696.
- Kaste S. C., Chen G., Fontanesi J. et al.* Orbital development in long-term survivors of retinoblastoma// *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1183–1189.
- Tew K. D.* Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance// *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 4313–4320.

Глава 17 || ГИСТИОЦИТАРНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Гистиоциты являются компонентом мононуклеарно-фагоцитарной системы, которая регулирует иммунный ответ и играет важную роль в защите от инфекций. Патологические состояния, связанные с гистиоцитами, включают в себя три большие группы заболеваний:

1. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ранее известный как гистиоцитоз X).
2. Злокачественный гистиоцитоз.
3. Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром.

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Термин гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛКГ) включает в себя широкий спектр клинических синдромов, которые описывались как отдельные нозологические формы: эозинофильная гранулема кости, болезнь Леттерера–Зиве (с преимущественным поражением кожи и легких) и болезнь Хенд–Шуллер–Кристиана с вовлечением в процесс многих систем и органов. Поскольку эти состояния возникают вследствие патологии одной клеточной линии и являются проявлением одного заболевания, в настоящее время их не разделяют, а описывают вместе.

Патогномичным признаком гистиоцитоза из клеток Лангерганса является наличие так называемых клеток Лангерганса — мононуклеаров с дольчатым ядром, складчатым хроматином и эозинофильной цитоплазмой. Их возникновение связано с пролиферацией реактивных фагоцитирующих гистиоцитов, лимфоцитов и других полиморфных клеток. Диагностическим признаком клеток Лангерганса является наличие гранул Бербека (внутриклеточных органелл в виде ракетки), которые можно увидеть только под электронным микроскопом.

Недавно были описаны иммунологические характеристики этих клеток: CD45, S100 и CD1a положительны, CD14 и фактор X11a негативны (Гистиоцитарное общество, 1987 г.).

Необходимо подчеркнуть, что ЛКГ не является злокачественным процессом, но эти дети, как правило, лечатся в онкологических отде-

лениях, поскольку часто в лечении этих больных приходится использовать цитостатики.

ЛКГ можно разделить на две большие группы: заболевание, поражающее одну систему организма, и мультисистемный процесс, вовлекающий многие органы и ткани.

Поражение одной системы.

1. Самое частое проявление ЛКГ — это *вовлечение костей скелета*. Больные жалуются на возникновение болей или болезненной припухлости в разных частях тела.

Иногда, при бессимптомном течении, костный очаг выявляется случайно при рентгенологическом обследовании по другому поводу. Рентгенологически выявляются литические очаги неправильной формы с четко очерченными границами. Биопсия очага с последующими морфологическим и иммуногистохимическими исследованиями даст возможность поставить презумптивный диагноз ЛКГ, окончательное заключение о характере заболевания можно будет сделать только после электронной микроскопии. В ряде случаев тотальной биопсии очага оказывается достаточно для спонтанной ремиссии локального поражения.

При выявлении одиночного очага в костях скелета необходимо обследовать всю костную систему посредством остеосцинтиграфии, но нужно иметь в виду, что при данной патологии очаги часто могут быть «немыми» для ОСГ. Если при клиническом обследовании не выявляется признаков вовлечения других систем (кожи, легких, гепатоспленомегалии, анемии), нет необходимости в углубленном стадиирующем обследовании. При отсутствии явного прогрессирования костных поражений оправдана выжидательная тактика без использования каких-либо лечебных воздействий. При болевом синдроме или неврологической симптоматике, связанной с поражением позвонков, возможно использование локальной лучевой терапии. При бессимптомном течении поражения позвонков лучевая терапия не показана.

2. *Поражение кожи*. Классическое проявление этого вида ЛКГ — возникновение себорейных высыпаний на волосистой части головы и других участках тела. Клинически заболевание очень схоже с экссувативным диатезом, и поэтому долгое время кожная сыпь может рассцениваться как проявление аллергии.

3. *Поражение ушей*. Клинически это проявляется отитом с выделениями желтоватого цвета, при рентгенологическом обследовании может выявляться деструкция мастоидального отростка. Часто это сопровождается шейной лимфаденопатией, иногда с формированием свищей с характерным отделяемым.

Один из характерных симптомов ЛКГ — несахарный диабет — может быть следствием первичного вовлечения гипофиза либо результатом вторичного вовлечения гипоталамуса при поражении орбиты,

основной кости или мастоидального отростка. Клинически это проявляется полиурией и полидипсией. АДГ*-статус больного определяется либо при помощи теста с обезвоживанием, либо определением уровня вазопрессина в сыворотке крови. Коррекция этих расстройств осуществляется совместно с эндокринологом. Из специфического лечения в этих случаях показана лучевая терапия и химиотерапия.

Генерализованное заболевание проявляется сочетанным поражением кожи, легких, костей, печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Выделяется подгруппа больных с худшим прогнозом: обычно это маленькие дети с распространенным вовлечением печени, селезенки и костного мозга. Часто это сочетается с массивным поражением кожи.

Полное обследование такого больного должно включать:

- рентгенологическое обследование скелета;
- ОСГ;
- миелограмму;
- трепанбиопсию костного мозга;
- рентгенографию грудной клетки (при поражении легочной ткани выявляются характерные изменения, похожие на медовые соты);
- УЗИ брюшной полости;
- функциональные легочные пробы (у старших детей);
- функциональные печеночные пробы;
- биопсия доступных очагов (обычно в кожных пробах присутствует характерная клеточная инфильтрация).

Лечение больного с мультисистемным процессом зависит от распространения заболевания и наличия патологических симптомов. Если болезнь протекает относительно спокойно, индолентно, то требуется минимальное терапевтическое вмешательство. При массивном вовлечении кожи или ушей показано лечение винбластином и преднизолоном в качестве первой линии терапии.

Как было показано в ряде клиник, эффективно местное применение мустина при больших кожных поражениях. В рефрактерных случаях или в случаях агрессивного течения заболевания, особенно у малышей, дополнительно к названным медикаментам добавляется этопозид.

Агрессивное течение ЛКГ у маленьких больных сопряжено со значительной летальностью, как по причине самого заболевания (инфильтрация костного мозга), так и в результате септических осложнений на фоне миелосупрессии.

* АДГ — антидиуретический гормон.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ

Злокачественный гистиоцитоз — очень редкий злокачественный процесс, связанный с пролиферацией гистиоцитов. Клинически заболевание проявляется лимфаденопатией и общими симптомами, такими как слабость, рецидивирующая лихорадка, потеря веса. При обследовании таких больных (см. выше) выявляется поражение костного мозга с характерными признаками злокачественного процесса. С современных диагностических позиций (иммуногистохимически) многие случаи злокачественного гистиоцитоза сейчас классифицируются как Ki-1 позитивные крупноклеточные анапластические лимфомы, преимущественно Т-клеточного происхождения (т. е. не истинно гистиоцитарного происхождения).

В любом случае эта патология лечится по программам для лимфом высокой степени злокачественности в соответствии с установленным типом опухоли.

ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ

Вirus-ассоциированный гемофагоцитарный синдром — это проявление патологического ответа на обычное инфекционное заболевание. Чаще всего этот синдром связывается с простым герпесом, ветряной оспой, ЦМВ, ЭБВ и аденовирусной инфекцией. При этих состояниях регистрируется существенная гепатоспленомегалия и значительная инфильтрация костного мозга гемофагоцитирующими клетками, что и является диагностическим критерием заболевания. Клетки Лангерганса отсутствуют. Как правило, заболевание разрешается самостоятельно, однако в тяжелых случаях возможно назначение стероидов или даже метотрексата и этопозида.

Это состояние необходимо отличать от семейной формы гемофагоцитарного синдрома, или болезни Фака (Fauca). Это заболевание принадлежит к фатально текущим процессам. Преимущественно поражаются дети до одного года без предварительной связи с инфекциями и, как правило, в семьях, имеющих соответствующий анамнез. При этом заболевании вовлекается костный мозг (моноцитарная инфильтрация) и центральная нервная система (с положительными находками в ликворе).

В последнее время с использованием интенсивной полихимиотерапии и аллогенной трансплантации костного мозга удается излечивать таких больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Favara B. E., Feller A. C. et al.* Contemporary classification of histiologic disorders// MPO.— 1997.— Vol. 29.— P. 157–166.
- Janka G. E.* Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis// EJO.— 1983.— Vol. 140.— P. 221–230.
- Hamre M., Hedberg J., Buckley J. et al.* Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases// MPO.— 1997.— Vol. 28.— P. 92–97.
- Ladish S., Jaffe E. S.* The histiocytoses in principles and practice of pediatric oncology/ Ed. by P. F. A. Pizzo and D. G. Poplack.— 1997.— P. 516–526.

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ

Медуллобластома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, инфратенториальные эпендимомы

Лучевая терапия проводится в сочетании с полихимиотерапией в послеоперационном периоде.

Объем облучения:

- краниоспинальное облучение;
- ложе опухоли (задняя черепная ямка), после завершения краниоспинального облучения.

Доза облучения: СОД на головной и спинной мозг — 34–35 Гр. При краниальном облучении доза рассчитывается на центр головного мозга, при спинальном — на максимальную глубину залегания спинного мозга, рассчитанную по данным КТ или ЯМР.

СОД на ложе опухоли — 54–55 Гр (с учетом дозы краниального облучения).

Фракционирование: 1,6–1,8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю при краниоспинальном облучении, 2 Гр — при облучении ложа опухоли.

Источник излучения: γ -аппарат (Co 60) или ЛУЭ (Ех 4–6 МэВ).

Методика облучения: облучение проводится в положении больного лежа на животе. Используются иммобилизирующие приспособления типа подголовника и маски или индивидуальные устройства типа «кроватьки». При укладке больного следует стремиться к почти горизонтальному расположению позвоночника на всем протяжении.

Краниальное облучение проводится с двух противоположных боковых полей под углами 90° и 270° с экранированием передних отделов глаз и лицевого черепа. Границы полей облучения выходят на 2 см от кожи головы и не менее 0,5 см от основания черепа (рис. 18.1).

Спинальное облучение включает весь спинной мозг. Верхняя граница спинального поля стыкуется с нижней границей краниальных полей. При этом краниальные поля вращаются в соответствии с углом дивергенции спинального поля. Нижняя граница спинального поля захватывает 2-й крестцовый сегмент. Латеральные границы спинального поля отстоят на 1 см от тел позвонков. Если нет возможности про-

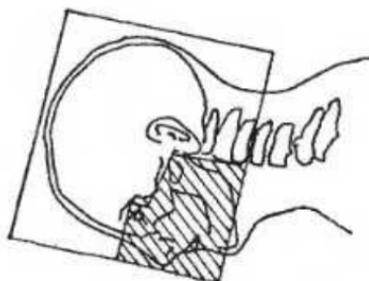


Рис. 18.1. Поля облучения при медуллобластоме

вести облучение через одно спинальное поле, допустимо разделение его на две части. При этом граница между спинальными полями перемещается краниально на 1 см во время запланированного курса на половине дозы.

Ложе опухоли (задняя черепная ямка) облучается с двух или трех полей. В зону облучения включается весь объем опухоли (по данным КТ до операции), отступая 2 см от видимых ее краев.

Глиобластома, астроцитома, супратенториальная эпендимома

Показания: послеоперационное облучение в сочетании с химиотерапией.

Доза облучения: 54 Гр.

Фракционирование: 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю.

Объем облучения: включает опухоль и окружающие здоровые ткани на протяжении 2 см, определяемые по данным КТ до операции.

Краниофарингиома

Показания: нерадикальное хирургическое лечение или рецидив опухоли.

Объем облучения: в зону облучения включается опухоль, супраселлярная зона.

Доза: СОД — 54 Гр.

Фракционирование: 1,8–2,0 Гр ежедневно.

Источник: преимущественно используется ЛУЭ (Ех 4–6 МэВ) или γ -терапия.

Методика: облучение проводится через боковые поля с последующим облучением через косые височные поля или с использованием подвижного (ротационного) облучения.

Герминогенные опухоли

Краниоспинальное облучение: 34–35 Гр.

Объем облучения: первичная опухоль в пределах 2 см окружающих тканей по данным КТ на момент диагностики с включением в зону облучения желудочковой системы.

Доза: 50–54 Гр.

Фракционирование: 1,8–2,0 Гр ежедневно.

Источники: преимущественно ЛУЭ (Ех 4–6 МэВ) или γ -терапия.

Методика: облучение проводится через встречные боковые поля до 35 Гр, затем в сокращенном объеме проводится облучение до 50–54 Гр на основной объем опухоли.

Методика краниоспинального облучения — см. *Медуллобластома*.

Острые лейкозы

Показания:

- профилактическое облучение ЦНС при ОЛЛ (высокий риск) и ОМЛ;
- лечебный курс облучения ЦНС при нейрорлейкемии или рецидиве;
- облучение яичек при поражении одного из них или обоих.

Объем облучения:

- весь головной мозг при краниальном облучении;
- оба яичка при поражении хотя бы одного из них.

Доза облучения:

- краниальное облучение в СОД 12–18 Гр при профилактическом облучении или 24 Гр при нейрорлейкемии. В случае рецидива лейкоза возможно повторное облучение ЦНС в дозе 12 Гр. Очговая доза рассчитывается на центр головного мозга.
- облучение яичек в СОД 24 Гр — на пораженное и 12 Гр — на интактное.

Фракционирование: 1,5–1,8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю при краниальном облучении. 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю при облучении яичек.

Источник излучения: γ -аппарат (Со 60) или ЛУЭ (Ех 4–6 МэВ).

Методика облучения: краниальное облучение проводится в положении больного лежа на спине. Голова закреплена на подголовнике, подбородок слегка приведен к груди. При укладке необходимо стремиться к тому, чтобы шейный отдел позвоночника располагался на одной линии горизонтально. Оптимальная укладка достигается при использовании индивидуальной маски. В виде исключения допускается проведение облучения в положении больного лежа на боку. Облучение проводится с противолежащих боковых полей с экранированием передних отделов глазных яблок и лицевого черепа. Границы полей отступают на 2 см от кожи головы и не менее 0,5 см от основания черепа. Каудально границы полей захватывают 3-й шейный позвонок.

Яички облучаются через прямое поле, границы которого отступают на 0,5 см от краев мошонки. При достижении дозы 12 Гр на непораженное яичко оно экранируется блоком.

Саркома Юинга

Показания к облучению. Лучевая терапия в плане комплексного лечения применяется в следующих случаях:

- после краевой или частичной резекции при незначительной регрессии или в случаях, где операция не проводилась, — локальное облучение в дозе 55 Гр;
- после краевой резекции при значительной регрессии или после расширенной резекции при незначительной регрессии — послеоперационное облучение в дозе 45 Гр;
- при уменьшении объема мягкотканного компонента менее 50% после предшествующей полихимиотерапии — предоперационное облучение в дозе 45 Гр.

Объем облучения. При определении объема облучения учитывается протяженность опухоли на момент диагностики. При облучении длинных костей конечностей эпифизы можно исключить из зоны облучения только в том случае, если границы полей облучения отстоят не менее чем на 5 см от границ опухоли.

При локализации опухоли в позвоночнике границы полей облучения отстоят не менее чем на 2 см от краев опухоли.

При облучении таза или грудной клетки без инфильтрации мягких тканей границы полей облучения отстоят на 2 см от краев опухоли на момент диагностики. При наличии инфильтрации мягких тканей границы полей облучения определяются по данным о протяженности опухоли на момент диагностики.

При дополнительном облучении остаточной опухоли (до 55 Гр) границы полей отступают на 2 см от ее краев.

Облучение отдельных областей.

Конечности: облучение проводится через встречные поля, границы которых определяются по протяженности опухоли на момент диагностики. В поле облучения обязательно включается область операционного рубца или биопсии. Эпифизы можно исключить, если границы полей облучения отстоят не менее чем на 5 см от края опухоли. При локализации опухоли вблизи сустава рекомендуется облучение его в дозе 45 Гр. При послеоперационном облучении в зону облучения включается также и протез.

Таз: облучение проводится через встречные поля с экранированием мочевого пузыря и кишечника. Возможно подведение дозы с четырех полей.

Позвонки: в облучаемый объем включаются соседние непораженные позвонки, расположенные сверху и снизу, а также весь мягкотканый компонент. Используется ротационное облучение или многопольная методика.

Лопатка: облучение проводится в положении больного лежа на животе через встречные тангенциальные поля с включением в зону облучения прилежащей легочной ткани. При локализации опухоли в верхних отделах лопатки в зону облучения включается плечевой сустав.

Грудная стенка: при распространении опухоли в грудную полость или инфильтрации плевральной полости облучается соответствующая половина грудной клетки, включая легкое, в дозе 15 Гр (у детей до 14 лет) или 20 Гр (у детей старше 14 лет) через встречные поля. Затем на область опухоли с тангенциальных полей доза доводится до 45 Гр. В объем облучения включаются здоровые ткани на протяжении не менее 5 см по всем направлениям. Дополнительно на остаточную опухоль возможно подведение дозы до 55 Гр с использованием электронного пучка.

Тотальное облучение легких: проводится при наличии метастазов в легкие на момент диагностики, независимо от эффекта химиотерапии. Оба легких облучаются через встречные поля в дозе 15 Гр (у детей до 14 лет) или 18 Гр (у детей старше 14 лет). Разовая доза 1,5 Гр за одну фракцию или 2 фракции в день по 1,25 Гр. Тотальное облучение легких не проводится больным, которым планируется тотальное облучение тела для последующей трансплантации костного мозга.

Облучение метастазов: проводится с паллиативной целью для уменьшения болевого синдрома или с лечебной целью перед трансплантацией костного мозга. С паллиативной целью облучение проводится ежедневно средними фракциями по 3 Гр в СОД 36 Гр за 12 фракций. С лечебной целью метастазы облучаются в дозе 45 Гр (с учетом 12 Гр тотального облучения тела) перед трансплантацией костного мозга.

Нефробластома

Показания к облучению:

- стадия II N+ и выше при низкой и средней степени злокачественности;
- стадия II N+ и N- и выше при высокой степени злокачественности.

Объем облучения:

- большой объем — облучение половины живота с включением ложа опухоли и парааортальных лимфоузлов от уровня Th 12 до L 4–5;
- сокращенный объем — облучение ворот почки и парааортальных лимфоузлов.

Доза облучения: 15 Гр на большой объем (половину живота) и до 30–35 Гр на сокращенный объем. У детей до 1 года возможно снижение дозы до 12 и 25 Гр соответственно.

Фракционирование: 1,5–1,8 Гр ежедневно при большом объеме облучения и 1,8–2,0 Гр при сокращенном объеме.

Источник излучения: γ -аппарат или ЛУЭ (Ех4–6 МэВ), у маленьких детей возможно использование электронного пучка с энергией 20–25 МэВ.

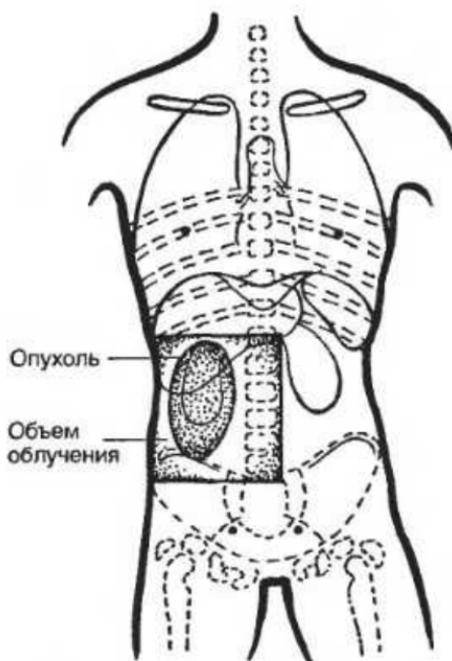


Рис. 18.2. Поля облучения при нефробластоме

Методика облучения: облучение проводится ежедневно с двух встречных полей (рис. 18.2). У маленьких детей возможно проводить облучение с одного переднего поля.

Облучение метастазов в легкие: проводится тотальное облучение легких с двух встречных полей. РОД – 1,5 Гр, СОД – 15 Гр. Затем проводится облучение отдельных участков, возможно, сокращенными полями с добавлением дозы 5–10 Гр.

Облучение метастазов в печень: тотальное облучение печени с двух встречных полей. РОД – 1,5 Гр, СОД – 20 Гр. Дополнительно на отдельные зоны – еще 10 Гр.

Лимфогранулематоз

Показания к облучению: все стадии заболевания.

Объем облучения: облучение только пораженных зон.

Дозы облучения: 20–30 Гр на пораженные зоны. У больных с резидуальной опухолью после окончания химиотерапии (объем остаточной опухоли >25% от размера первичной опухолевой массы) возможно увеличение дозы до 35 Гр.

Фракционирование: 1,8–2,0 Гр ежедневно.

Источники: традиционно используется γ -терапия. Более предпочтительно облучение на ЛУЭ с тормозным пучком с энергией 4–6 МэВ. У маленьких детей возможно применение ЛУЭ с электронным пучком 15–20 МэВ.

Методика. Проводится облучение только пораженных зон, поэтому классическое мантиевидное облучение (облучение единым полем шейных, над- и подключичных лимфоузлов, средостения, подмышеч-

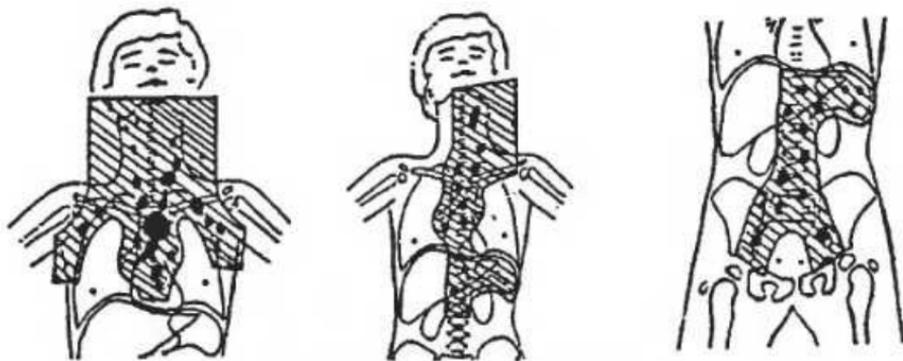


Рис. 18.3. Поля облучения при болезни Ходжкина

ных лимфоузлов), облучение крупными полями в виде перевернутой У (облучение единым полем парааортальных, подвздошно-паховых лимфоузлов и селезенки) проводится в очень редких случаях. В настоящее время при формировании полей облучения надо стремиться к максимально возможному их сокращению, чтобы в зону облучения попадали только пораженные лимфоузлы с захватом окружающих тканей на протяжении не более 2 см. Возможно объединение в общее фигурное поле 2–3 зон поражения по одну сторону от диафрагмы, если пораженные лимфоузлы в этих зонах расположены в непосредственной близости (рис. 18.3).

Облучение периферических лимфоузлов (шейных, надключичных, подмышечных, паховых) возможно проводить с одного переднего поля. При облучении средостения, парааортальных или подвздошных лимфоузлов или селезенки используются встречные поля спереди и сзади.

Неходжкинские лимфомы

Лучевая терапия в современных схемах лечения неходжкинских лимфом у детей самостоятельного значения не имеет. Возможно применение облучения отдельных зон при отсутствии эффекта от химиотерапии или при рецидивах в дозе 20–25 Гр по методике, аналогичной при лимфогранулематозе.

При лимфобластных лимфомах высокой степени злокачественности с неблагоприятным прогнозом проводится профилактическое облучение ЦНС в дозе 12–18 Гр. Методика облучения ЦНС при лимфомах аналогична таковой при острых лейкозах.

Нейробластома

Показания к облучению: послеоперационная лучевая терапия при II–III стадиях, паллиативная лучевая терапия при IV стадии.

Объем облучения: в зону облучения при послеоперационной лучевой терапии включается весь объем опухоли по данным обследования до операции. При паллиативной лучевой терапии объем облучения ограничивается только манифестирующими очагами.

Доза: при послеоперационной лучевой терапии применяется доза 40 Гр при обычном фракционировании (1,8–2,0 Гр ежедневно), при паллиативной лучевой терапии используется облучение средними фракциями (3 Гр) в эквивалентной дозе не менее 40 Гр.

Источник и методика облучения. Выбор источника и методики облучения зависит от локализации патологического очага. Чаще всего используется тормозное излучение ЛУ ($E \times 4-6$ МэВ) или традиционная γ -терапия.

Остеосаркома

Показания к облучению: лучевая терапия при остеосаркомах применяется только с паллиативной противоболевой целью. При метастазах в легкие возможно применение тотального облучения легких.

Саркомы мягких тканей

Показания: лучевая терапия применяется в комбинированном и комплексном лечении различных видов СМТ.

Объем облучения: определяется по данным обследования до начала лечения. В объем облучения включается вся опухоль и не менее 3 см, окружающих здоровых тканей.

Доза: 40–45 Гр на весь объем опухоли, дополнительно на остаточный объем возможно подведение дозы до 50–55 Гр.

Фракционирование: 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю.

Источник: преимущественно ЛУ ($E \times 6-8$ МэВ), возможно использование традиционной γ -терапии.

Ретинобластома

В лечении ретинобластомы используются контактные методы лучевой терапии с имплантацией радиоактивных источников в орбиту и дистанционные методы.

Для контактной лучевой терапии применяются радиоактивные иглы с источниками $Co-60$, $I-125$, $Ir-192$. Доза на опухоль составляет 40 Гр за 2–4 дня. Контактная лучевая терапия применяется при маленьких размерах опухоли, до 1 см в диаметре. При больших размерах опухоли, мультицентрическом росте, с признаками инвазии в окружающие структуры используется дистанционная лучевая терапия.

Дистанционное облучение проводится через боковые поля с экранированием передних отделов глаз, в особенности хрусталика, или боковое и переднее косое поле. СОД–45–50 Гр при обычном фракционировании (2 Гр ежедневно).

В ряде центров используется электронное облучение ($E \times 6$ МэВ) через прямое поле с использованием специального индивидуального блока на хрусталик.

Ювенильная назофарингеальная ангиофиброма

ЛТ применяется после нерадикальной операции или при рецидивах. Облучение проводится через боковые встречные поля, возможно с дополнительным передним полем. СОД – 34–36 Гр при 1,8–2,0 Гр ежедневно.

Гигантоклеточная опухоль и аневризмальная костная киста

Применяется облучение в СОД 30–35 Гр при 2 Гр ежедневно.

Практическое руководство

*Б. В. Афанасьев, И. А. Балдуева, М. Б. Белогурова, Т. Д. Викторова,
Г. Н. Горошко, Л. С. Зубаровская, Е. Б. Имянитов,
М. М. Киригено, Н. И. Клубовская, Е. Е. Леенман, А. А. Лыцев,
О. В. Маринец, К. М. Пожарисский, В. М. Пономаренко,
Г. Г. Радулеску, Л. М. Фрегатова, Э. Д. Чавпецова,
С. И. Чикризов, И. К. Шац*

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Ответственный редактор *А. В. Бровка*
Технический редактор *Е. М. Сальникова*
Корректор *Е. Г. Терскова*
Верстка *Н. А. Платоновой*

Общероссийский классификатор продукции
ОК 005-95, том 2; 95 3000 — книги и брошюры.
Лицензия ИД № 00072 от 10.09.99.

Подписано в печать 15.10.2002. Печать офсетная.
Формат 60 × 90 ¹/₁₆. Гарнитура «Октава». Печ. л. 22.
Тираж 2000 экз. Заказ № 878

Издательство «СпецЛит». 198005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ФГУП ордена Трудового Красного Знамени «Техническая книга»
Министерства Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
198005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29