ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
М.Д. Алиева, В.Г. Полякова,
Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА РОНЦ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
НИИ детской онкологии и гематологии

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
М.Д. Алиева, В.Г. Полякова,
Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА РОНЦ

Москва • 2012

УДК 616-053.2+616-006
ББК 55.6
А50

А50 **Детская онкология. Национальное руководство** / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. — 684 с.: ил.

ISBN 978-5-95340-163-9
ISBN 978-5-98811-228-0

Национальное руководство по детской онкологии, подготовленное ведущими специалистами «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, содержит современную информацию о диагностике и лечении основных онкологических заболеваний, встречающихся в детском возрасте.

Книга состоит из 30 глав. Наряду с последними мировыми достижениями в ней обобщен 35-летний опыт работы сотрудников НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. В руководстве приводятся современные классификации детских онкологических заболеваний и методы их диагностики. Отдельные главы посвящены особенностям детской онкологии, общим принципам терапии и хирургии, а также лечению отдельных состояний, встречающихся в практике детского онколога. Затронуты вопросы реабилитации и качества жизни.

Для детских онкологов и гематологов, педиатров и врачей смежных специальностей.

УДК 616-053.2+616-006
ББК 55.6

ISBN 978-5-95340-163-9 (Издательская группа РОНЦ)
ISBN 978-5-98811-228-0 («практическая медицина»)

© Коллектив авторов, 2012
© Издательская группа РОНЦ, 2012
© практическая медицина, 2012

Оглавление

Авторский коллектив 9
Список сокращений 13
Предисловие 15

Раздел I. Общие вопросы детской онкологии 17

Глава 1. История детской онкологии 19
(Поляков В.Г., Сусулева Н.А., Махонова Л.А.)

Глава 2. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей 30
(Мень Т.Х., Валентей Л.В., Поляков В.Г.)
Классификация детских опухолей 31
Заболеваемость и выживаемость детей со злокачественными новообразованиями в развитых странах 34
Злокачественные новообразования у детей в России 41
Сравнительный анализ смертности детей от злокачественных новообразований в России и развитых странах 45

Глава 3. Особенности детской онкологии 48
Генетические аспекты детской онкологии 48
(Казубская Т.П., Козлова В.М.)
Морфологические исследования в детской онкологии 56
(Карселадзе А.И.)

Глава 4. Диагностика опухолей 72
Паранеопластические синдромы 72
(Сусулева Н.А.)
Диагностика лимфом у детей 77
(Ковригина А.М.)
Лабораторные методы диагностики 84
Общеклинические исследования 84
(Матвеева И.И.)
Биохимические исследования 89
(Байкова В.Н., Стрижевская А.М., Лебедева А.В.)
Исследование системы гемостаза 99
(Сомонова О.В., Маджуга А.В.)
Эндоскопия в детской онкологии 100
(Унгиадзе Г.В., Губин А.Н., Вакурова Е.С.)
Эндоскопия верхних дыхательных путей 102
Бронхоскопия 113
Эзофагогастродуоденоскопия 114
Фиброгастроскопия 114
Колоноскопия 117
Лапароскопия 123
Новые эндоскопические методики 136
Лучевая диагностика злокачественных опухолей у детей 137
(Кошечкина Н.А., Пыков М.И., Поляков В.Г.)
Радионуклидная диагностика в детской онкологии 158
(Ширяев С.В.)
Опухолевые маркеры 179
(Шелепова В.М., Кадагидзе З.Г.)

Глава 5. Лечение 185
Общие принципы хирургических вмешательств при опухолях различной локализации 185
Опухоли головы и шеи 185
(Поляков В.Г., Шишков Р.В.)
Торако-абдоминальная онкохирургия 192
(Рябов А.Б., Казанцев А.П., Керимов П.А., Рубанский М.А., Нечушкина И.В., Лебедев В.И., Поляков В.Г., Давыдов М.И.)
Опухоли опорно-двигательного аппарата 196
(Алиев М.Д., Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б.)
Опухоли центральной нервной системы 205
(Фу Р.Г.)
Диагностическая видеохирургия 215
(Рябов А.Б., Волобуев А.В.)
Лучевая терапия 219
(Глеков И.В.)
Химиотерапия злокачественных опухолей 229
(Сусулева Н.А., Маякова С.А., Бойченко Е.И., Ушакова Т.Л.)
Таргетная терапия 246
(Маякова С.А., Валиев Т.Т.)

Вакцинотерапия 251
(Барышников А.Ю., Михайлова И.Н.)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 261
(Субботина Н.Н., Долгополов И.С., Менткевич Г.Л.)
Современные способы внутривенного введения противоопухолевых препаратов 272
(Рыков М.Ю., Буйденок Ю.В.)

Глава 6. Сопроводительная терапия в детской онкологии и гематологии 288
(Долгополов И.С.)

Глава 7. Особенности анестезиологического пособия и реанимации в детской онкологии 312
Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств 312
(Салтанов А.И., Матинян Н.В.)
Интенсивная терапия в ранний послеоперационный период 330
(Салтанов А.И., Матинян Н.В., Ордуханян З.С., Сотников А.В.)

Глава 8. Принципы нутритивной поддержки 351
(Салтанов А.И.)

Раздел II. Диагностика и лечение отдельных опухолей 373

Глава 9. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей 375
Острый лимфобластный лейкоз 375
(Маякова С.А.)
Острые миелоидные лейкозы 382
(Маякова С.А.)
Хронический миелолейкоз 389
(Маякова С.А.)
Неходжкинские лимфомы 399
(Морозова О.В., Валиев Т.Т.)
Лимфома Ходжкина 407
(Менткевич Г.Л.)
Гистиоцитарные опухоли 414
(Махонова Л.А., Валиев Т.Т.)
Лангергансоклеточный гистиоцитоз 414
Гистиоцитарная саркома 418
Интердигитирующая саркома из дендритных клеток 419
Фолликулярная саркома из дендритных клеток 420
Ювенильная ксантогранулема 420

Глава 10. Опухоли центральной нервной системы 421
(Ласков М.С., Глеков И.В., Менткевич Г.Л., Янкелевич М.Я., Горелышев С.К.)

Глава 26. Вторые опухоли у детей, излеченных от злокачественных новообразований 640
(Заева Г.Е., Михайлова С.Н.)

Глава 27. Вакцинация детей с солидными опухолями 650
(Костинов М.П., Карпочева С.В., Заева Г.Е., Магаршак О.О., Полищук В.Б.)

Глава 28. Реабилитация 660
(Моисеенко Е.И., Заева Г.Е.)

Глава 29. Проблемы детских хосписов 668
(Моисеенко Е.И.)

Глава 30. Последипломное обучение врачей детской онкологии 675
(Поляков В.Г., Сусулева Н.А., Бойченко Е.И., Шишков Р.В.)

Авторский коллектив

Алиев М.Д. — академик РАН и РАМН, зам. директора ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН по научной и лечебной работе, директор НИИ детской онкологии и гематологии.

Байкова В.Н. — д-р биол. наук, профессор, зав. экспресс-лабораторией Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Барышников А.Ю. — д-р мед. наук, профессор, зам. директора ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН по научной работе, директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей.

Бойченко Е.И. — канд. мед. наук, доцент кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ.

Буйденок Ю.В. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Вакурова Е.С. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения эндоскопии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Валентей Л.В. — канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской работе в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, главный детский онколог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Валиев Т.Т. — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Волобуев А.В. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Глеков И.В. — д-р мед. наук, профессор, зав. радиологическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Горелышев С.К. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением детской нейрохирургии ГУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Губин А.Н. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения эндоскопии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Давыдов М.И. — академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Демидов Л.В. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделом внешних сношений, группа международных связей, зав. отделением биотерапии опухолей НИИ клинической онкологи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Дзампаев А.З. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Долгополов И.С. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Дорошенко М.Б. — врач-онколог отделения амбулаторной диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Заева Г.Е. — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Иванова Н.М. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Игошин А.В. — канд. мед. наук, врач отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Ионова Т.И. — д-р биол. наук, директор Межнационального центра исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург.

Кадагидзе З.Г. — д-р мед. наук, профессор, зав. централизованным клинико-лабораторным отделом, зав. лабораторией клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Казанцев А.П. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Казубская Т.П. — д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Капкова О.А. — врач-онколог отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Карселадзе А.И. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделом патологической анатомии человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Карпочева С.В. — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН».

Керимов П.А. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Ковригина А.М. — д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ.

Козлова В.М. — врач-генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Костинов М.П. — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН».

Кошечкина Н.А. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением рентгенодиагностики НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Ласков М.С. — канд. мед. наук, врач отдела химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Лебедева А.В. — врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Лебедев В.И. — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН».

Магаршак О.О. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН».

Маджуга А.В. — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Матвеева И.И. — д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Матинян Н.В. — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Махонова Л.А. — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Маякова С.А. — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Менткевич Г.Л. — д-р мед. наук, профессор, зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. отделением трансплантации костного мозга, зав. отделом химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Мень Т.Х. — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник организационно-методического отделения с медицинским архивом и канцерорегистром Централизованного научно-организационного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Михайлова И.Н. — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Михайлова С.Н. — врач отделения амбулаторной диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Моисеенко Е.И. — д-р мед. наук, зав. отделением амбулаторной диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Морозова О.В. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Нечушкин М.И. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением радиохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Нечушкина И.В. — д-р мед. наук, профессор, ученый секретарь НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН».

Нисиченко Д.В. — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН».

Новик А.А. — д-р мед. наук, профессор, руководитель клиники гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова Российского национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Ордуханян З.С. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Полищук В.Б. — младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН».

Поляков В.Г. — академик РАМН, зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. отделом общей онкологии, зав. кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ, главный детский онколог МЗиСР РФ.

Пыков М.И. — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ.

Рубанский М.А. — канд. мед. наук, врач отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Рыков М.Ю. — врач отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Рябов А.Б. — канд. мед. наук, зав. отделением опухолей торако-абодоминальной локализации отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Салтанов А.И. — член-корр. РАМН, профессор, зав. отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Сомонова О.В. — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Сотников А.В. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Стрижевская А.М. — младший научный сотрудник экспресс-лаборатории Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Субботина Н.Н. — канд. мед. наук, врач отделения трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Сусулева Н.А. — д-р мед. наук, профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ.

Турабов И.А. — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии Северного государственного медицинского университета, декан педиатрического факультета, зав. детским онкологическим центром ОДКБ, главный детский онколог Архангельской области.

Унгиадзе Г.В. — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением эндоскопии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Ушакова Т.Л. — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Фу Р.Г. — канд. мед. наук, врач-нейрохирург отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Харитонова Т.В. — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗиСР РФ.

Хестанов Д.Б. — канд. мед. наук, врач-хирург отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Шварова А.В. — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Шелепова В.М. — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Ширяев С.В. — д-р мед. наук, зав. лабораторией радиоизотопной диагностики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Шишков Р.В. — д-р мед. наук, профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗи СР РФ.

Янкелевич М.Я. — канд. мед. наук, врач отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Список сокращений

5-ОВ — пятилетняя общая выживаемость
ATRA — полностью транс-ретиноивая кислота
МСН — среднее содержание гемоглобина
МНС — главный комплекс гистосовместимости

АД — артериальное давление
АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
АТРО — атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль
АФП — альфа-фетопротеин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВДХТ — высокодозная химиотерапия
ВМК — ванилилминдальная кислота
ВО — вторая опухоль
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЧД — внутричерепное давление
ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр
ГВК — гомованилиновая кислота
ГВН — гигантский врожденный невус
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
ГКОЯ — гранулезоклеточная опухоль яичников
ГЛУ — гемоцианин лимфы улитки
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрафагальный колониестимулирующий фактор
ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка
ГЭК — гидроксиэтилкрахмал
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДВС — диссеменированное внутрисосудистое свертывание
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗФГ — злокачественная фиброзная гистиоцитома
ИГХ — иммуногистохимический
ИЛ — интерлейкин
ИП — интегральный показатель
ИТТ — инфузионно-трансфузионная терапия
ИХТ — интенсивная химиотерапия
КОД — коллоидно-осмотическое давление
КОС — кислотно-основное состояние
КТ — компьютерная томография
КХС — карцинома хориоидного (паутинного) сплетения
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛКГ — лангергансоклеточный гистиоцитоз
ЛТ — лучевая терапия
ЛХ — лимфома Ходжкина
МИБГ — метайодбензилгуанидин
МКА — моноклональное антитело
МКБ — Международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН – множественная эндокринная неоплазия
нИП – показатель популяционной нормы
НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОДМ – обязательный диагностический минимум
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ОССЮ – опухоль семейства саркомы Юинга
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПНС – паранеопластический синдром
ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПО – первая опухоль
ПСК – периферическая стволовая клетка
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РИИ – радиоизотопное исследование
РКВ – рентгеноконтрастное вещество
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РМС – рабдомиосаркома
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
РФП – радиофармацевтический препарат
РЩЖ – рак щитовидной железы
СГИ – среднегодовое изменение
СОД – суммарная очаговая доза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СЮ – саркома Юинга
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ – трансплантация костного мозга
ТПСК – трансплантация периферических стволовых клеток
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗТ – ультразвуковая томография
ФДГ – фтордеоксиглюкоза
ХГ – хорионический гонадотропин
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХС – хондросаркома
ХТ – химиотерапия
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография

Предисловие

Онкологические заболевания в детском возрасте являются одной из важнейших проблем не только педиатрии, но и медицины вообще. Смертность детей от злокачественных заболеваний в развитых странах занимает второе место, уступая лишь смертности детей от несчастных случаев.

В настоящее время, как в мировой практике, так и в России, достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении детей с онкологическими заболеваниями. В течение последних десятилетий выживаемость детей значительно улучшилась: если в начале 1950-х гг. абсолютное число детей с диагнозом злокачественного новообразования умирали, то сейчас до 80% таких больных могут быть излечены.

За более чем 35-летний период существования НИИ детской онкологии и гематологии в стенах Российского Онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН накоплен уникальный опыт лечения пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями. Существенно расширился арсенал диагностических возможностей при использовании морфологических, иммунологических, генетических и молекулярно-биологических методик для идентификации опухолей. Широко применяются лучевые, эндоскопические и другие

современные возможности, которые способствуют уточнению и детализации диагноза, оптимизации хирургических подходов, применению адекватных программ химиотерапии и лучевых методов лечения. Широко внедряется использование таргетных препаратов.

На основании полученного опыта впервые в отечественной литературе издается Национальное руководство по детской онкологии. В нем содержатся данные о передовых достижениях науки, представлены практические рекомендации по диагностике и лечению наиболее часто встречающихся опухолевых заболеваний у детей, которые основаны на обширном клиническом опыте ведущих отечественных специалистов и на результатах крупных клинических исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом. Отдельно представлена информация о применении наиболее современных препаратов, позволяющих в ряде случаев добиться впечатляющих результатов, в том числе у больных с рефрактерными заболеваниями. Информация, представленная в Национальном руководстве, послужит стандартом оказания онкологической помощи детям в России и поможет врачам в их практической работе.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
Академик РАН и РАМН

М.И. Давыдов

Раздел I

Общие вопросы детской онкологии

Глава 1. **История детской онкологии** *19*

Глава 2. **Эпидемиология злокачественных новообразований у детей** *30*

Глава 3. **Особенности детской онкологии** *48*

Глава 4. **Диагностика опухолей** *72*

Глава 5. **Лечение** *185*

Глава 6. **Сопроводительная терапия в детской онкологии и гематологии** *288*

Глава 7. **Особенности анестезиологического пособия и реанимации в детской онкологии** *312*

Глава 8. **Принципы нутритивной поддержки** *351*

Глава 1 История детской онкологии

Исследования показали, что опухоли наблюдались у людей, живших 5000 лет назад (2715 г. до н. э.). При изучении останков древних египтян в Некрополе, расположенном вблизи Гизы, на берегу Нила, недалеко от Каира были обнаружены признаки костных сарком (остеосаркомы, или опухоли Юинга), столь часто встречающиеся у детей и подростков. О том, что в Древнем Египте еще в 1500 г. до н. э. знали об опухолях, известно из папирусов Эберса. Первые публикации об опухолях («ядрах» на шее) у детей встречаются у Гиппократа (400 лет до нашей эры). По-видимому, речь идет о системном заболевании с поражением лимфатических узлов, возможно, лимфоме Ходжкина (ЛХ).

Но первое достоверное описание злокачественной опухоли в детском возрасте было сделано лишь в 1597 г. Pawins, который привел случай рабдомиосаркомы (РМС) орбиты у ребенка 3 лет. Единичные случаи злокачественных опухолей у детей были опубликованы в XVII в. Так, M. Louis (1619 г.) и T. Bartolinus (1654 г.) описали несколько наблюдений внутриорбитального рака. Французский врач Hoin привел историю болезни 3-летнего ребенка, оперированного в 1731 г. по поводу злокачественной опухоли. J. Wardrop в 1809 г. описал злокачественные опухоли глаз у 20 детей младше 12 лет. В 1846г. W. Walsch, а в 1851 г. H. Ledert привели наблюдения губчатых опухолей мозговой оболочки у детей. Конечно, описывались далеко не все случаи, которые наблюдали врачи той поры. Интересен факт, который приводит J. Beckwith: в Хантеровском музее Королевского колледжа в Лондоне хранились два образца, обозначенные как почки младенцев с картиной двусторонней нефробластомы. Их относят к периоду деятельности J. Hunter (1763–1793 гг.). Все же с

полной и достаточно детальной клинической и морфологической картиной злокачественные опухоли начинают описываться лишь с конца XIX – начала XX в. Так, первое подробное сообщение об одной из наиболее распространенных опухолей детского возраста — нефробластоме — было сделано только в 1899 г., а нейробластома описана лишь в 1901 г. В конце XIX в. появились первые сводные данные о заболеваемости злокачественными опухолями у детей. В 1876 г. J. Duzan привел описание 183 первичных и 47 вторичных опухолей, зарегистрированных в детском возрасте, в которые вошли сведения за период с 1832 по 1875 г. C. Pikot и D. Espine в 1883 г. привели данные о 424 случаях (включая данные J. Duzan), а в 1900 г. — уже о 640 случаях опухолей у детей. Однако настоящий интерес к детской онкологии, как к самостоятельной дисциплине, стал проявляться начиная с 60-х гг. прошлого столетия, когда страны Европы и Америки оправились после Второй мировой войны. К этому времени снизилась, а в ряде случаев была полностью ликвидирована, детская смертность от дифтерии, полиомиелита, менингита и других болезней детского возраста. В 1976 г. появились сообщения ВОЗ о том, что в 23 экономически развитых странах Европы и Америки смертность детей от злокачественных новообразований вышла на второе место, уступив лишь детской смертности от несчастных случаев. По материалам ВОЗ, на 100 умерших в возрасте 1–4 лет 9,8%, а в возрасте 5–14 лет 14,3% приходилось на злокачественные опухоли.

В начале 60-х гг. в США и странах Европы стали организовываться детские онкологические отделения. Так, в США педиатрическая онкология как специальность стала создаваться сразу же после окончания Второй мировой войны. До этого в США дети с опухолями лечились у педиатров и терапевтов, при участии хирургов, радиологов и морфологов. Уже в это время проводилось комбинированное лечение опухолей у детей. Первая успешная попытка лучевого лечения опухоли у ребенка была осуществлена A. Friendlender в 1915 г. Внедрение лекарственного лечения имеет свою историю. Использование во время Первой и Второй мировых войн химического оружия, в частности применение немецкой армией иприта, привлекло внимание ряда исследователей. Поражение ипритом вызвало большое число инфекций в связи с подавлением гемопоэза. На аутопсии погибших солдат находили аплазию кроветворения. Сидней Фарбер, детский патологоанатом в Бостонском детском госпитале, используя эти факты (уже были проведены исследования на животных и взрослых людях), применил производные иприта при детском лейкозе. В 1948 г. он с коллегами сообщил о быстрых ремиссиях при применении химиотерапии (ХТ) при лейкозе у детей, а затем и при других опухолях детского возраста. К 1954 г. было показано успешное применение гормональных препаратов при различных новообразованиях у детей, а в устных сообщениях того времени Фарбер докладывал о применении актиномицина-Д, который демонстрировал высокую активность при опухоли почки (нефробластоме).

В нашей стране в 1953 г. была опубликована первая монография, посвященная злокачественным новообразованиям у детей: «Злокачественные опухоли

почек у детей». Ее автор, К.А. Москачева, обобщила имеющийся опыт наблюдения за больными Клиники детской хирургии № 2 Московского медицинского института (руководитель клиники профессор С.Д. Терновский) на базе 1-й детской городской клинической больницы (Морозовская больница) в Москве с 1946 г. В архиве этой больницы хранились истории болезни детей, которым еще в 1905 г. Т.П. Краснобаев поставил диагноз остеосаркомы. Там же в 1951 г. открыт первый в стране кабинет для лечения опухолей у детей. Патологоанатомическое отделение больницы имело самый большой материал (банк данных) и опыт диагностики злокачественных опухолей у детей в стране.

История детской онкологии в России неразрывно связана с именем и деятельностью академика РАМН, профессора Л.А. Дурнова. Работая хирургом, Л.А. Дурнов открыл новое направление в хирургии — хирургию опухолевых заболеваний у детей. По его инициативе 20 января 1962 г. на базе Морозовской больницы в Москве было организовано первое в нашей стране детское онкологическое отделение, а в 1965 г. по предложению президента Академии медицинских наук СССР, директора Института экспериментальной и клинической онкологии Н.Н. Блохина на его основе было организовано детское отделение Института экспериментальной и клинической онкологии. Л.А. Дурнов понимал необходимость для детской онкологии развития не только хирургии, но и химиолучевой терапии (ЛТ). Профессор А.М. Гарин стал первым консультантом-химиотерапевтом в детском онкологическом отделении, ему на смену пришли М.Р. Личиницер и В.И. Борисов. Уже в тот период были начаты серьезные исследовательские работы в содружестве с другими подразделениями Института экспериментальной и клинической онкологии, научно-исследовательскими институтами и лабораториями. На клинических обходах отделения было обязательно присутствие лучевого терапевта, детского патологоанатома (профессор М.А. Израильская, которая присутствовала на всех операциях и оценивала макроскопический характер опухоли, соотношение с окружающими тканями, лично контролировала вырезку гистологического материала и производила цитодиагностику), химиотерапевта, представителей научно-исследовательских лабораторий и институтов, с которыми проводились совместные работы (из института антибиотиков — исследование новых противоопухолевых препаратов, *in vitro* оценка чувствительности опухоли, определение митотической активности клеток и др.). В 1966 г. Л.А. Дурнов в докторской диссертации «Лечение опухоли Вильмса у детей» обобщил данные по эпидемиологии, патогенезу, принципах лечения типичной опухоли детского возраста, показал отличительные особенности опухолей у детей и возможности их лечения. Началась эра глубокого изучения опухолей у детей. Л.А. Дурнов много делал для того, чтобы заинтересовать врачей, организаторов здравоохранения городов и областей нашей страны в создании детских онкологических учреждений. Было совершено большое число научно-практических командировок. Среди городов, которые посетили Л.А. Дурнов с коллегами, — Ленинград, Ижевск, Кемерово, Чебоксары, Пермь, Волгоград, Воронеж, Тула и др. Во многих из них были созданы дет-

почек у детей». Ее автор, К.А. Москачева, обобщила имеющийся опыт наблюдения за больными Клиники детской хирургии № 2 Московского медицинского института (руководитель клиники профессор С.Д. Терновский) на базе 1-й детской городской клинической больницы (Морозовская больница) в Москве с 1946 г. В архиве этой больницы хранились истории болезни детей, которым еще в 1905 г. Т.П. Краснобаев поставил диагноз остеосаркомы. Там же в 1951 г. открыт первый в стране кабинет для лечения опухолей у детей. Патологоанатомическое отделение больницы имело самый большой материал (банк данных) и опыт диагностики злокачественных опухолей у детей в стране.

История детской онкологии в России неразрывно связана с именем и деятельностью академика РАМН, профессора Л.А. Дурнова. Работая хирургом, Л.А. Дурнов открыл новое направление в хирургии — хирургию опухолевых заболеваний у детей. По его инициативе 20 января 1962 г. на базе Морозовской больницы в Москве было организовано первое в нашей стране детское онкологическое отделение, а в 1965 г. по предложению президента Академии медицинских наук СССР, директора Института экспериментальной и клинической онкологии Н.Н. Блохина на его основе было организовано детское отделение Института экспериментальной и клинической онкологии. Л.А. Дурнов понимал необходимость для детской онкологии развития не только хирургии, но и химиолучевой терапии (ЛТ). Профессор А.М. Гарин стал первым консультантом-химиотерапевтом в детском онкологическом отделении, ему на смену пришли М.Р. Личиницер и В.И. Борисов. Уже в тот период были начаты серьезные исследовательские работы в содружестве с другими подразделениями Института экспериментальной и клинической онкологии, научно-исследовательскими институтами и лабораториями. На клинических обходах отделения было обязательно присутствие лучевого терапевта, детского патологоанатома (профессор М.А. Израильская, которая присутствовала на всех операциях и оценивала макроскопический характер опухоли, соотношение с окружающими тканями, лично контролировала вырезку гистологического материала и производила цитодиагностику), химиотерапевта, представителей научно-исследовательских лабораторий и институтов, с которыми проводились совместные работы (из института антибиотиков — исследование новых противоопухолевых препаратов, *in vitro* оценка чувствительности опухоли, определение митотической активности клеток и др.). В 1966 г. Л.А. Дурнов в докторской диссертации «Лечение опухоли Вильмса у детей» обобщил данные по эпидемиологии, патогенезу, принципах лечения типичной опухоли детского возраста, показал отличительные особенности опухолей у детей и возможности их лечения. Началась эра глубокого изучения опухолей у детей. Л.А. Дурнов много делал для того, чтобы заинтересовать врачей, организаторов здравоохранения городов и областей нашей страны в создании детских онкологических учреждений. Было совершено большое число научно-практических командировок. Среди городов, которые посетили Л.А. Дурнов с коллегами, — Ленинград, Ижевск, Кемерово, Чебоксары, Пермь, Волгоград, Воронеж, Тула и др. Во многих из них были созданы дет-

ские онкологические отделения. Примером организации высококвалифицированного учреждения, созданного в 1967 г. по инициативе Л.А. Дурнова, является отделение детской онкологии Московской области (г. Балашиха).

В декабре 1966 г. А.И. Раков, директор Ленинградского института онкологии им. Н.Н. Петрова, объявил о создании в составе института отделения детской онкологии. В 1968 г. в Ленинграде при активном участии заведующего этим отделением Г.А. Федореева был проведен симпозиум по детской онкологии, посвященный вопросам онкологической помощи детям.

В 1965 г. была организована проблемная комиссия по детской онкологии при Научном совете по злокачественным новообразованиям при АМН СССР (теперь РАМН), которая осуществляла координацию исследований в области детской онкологии (сначала в СССР, затем в России).

В 1967 г. небольшая группа педиатров, хирургов, патологоанатомов и других специалистов встретилась в педиатрическом отделении онкологического института Gustave-Roussy в Париже (Франция) для организации педиатрического онкологического клуба. Два года спустя в Мадриде клуб был преобразован в Международное общество онкологов-педиатров International Society of Paediatric Oncology (SIOP). На первом этапе общество имело в основном клиническую ориентацию, способствуя активному развитию клинического изучения и лечения таких опухолей, как медуллобластома, нефробластома, РМС. Позже в повестке ежегодных собраний SIOP стали рассматриваться фундаментальные научные исследования в области детской онкологии. Членами SIOP являются и отечественные онкологи.

В 1975 г. был создан Комитет по раку у детей при Международном противораковом союзе, в который вошел и представитель нашей страны (Л.А. Дурнов). В 1978 г. была создана проблемная комиссия по детской онкологии при Совете экономической взаимопомощи, в задачи которой входило изучение различных вопросов детской онкологии, волнующих детских онкологов стран Восточной Европы.

17 мая 1976 г. на новой территории ОНЦ АМН СССР был организован отдел детской онкологии из 2-х клинических отделений — онкологического (руководитель профессор Л.А. Дурнов) и гематологического (руководитель профессор Л.А. Махонова — ученица И.А. Кассирского, основатель детской онкогематологии в стране), а также поликлиническое отделение с приемно-смотровыми боксами (руководитель кандидат медицинских наук Л.Г. Рязанова, имевшая к тому времени большой опыт административной работы в качестве заведующей педиатрическим отделением Морозовской больницы). Создавались группы специалистов-диагностов с учетом особенностей детской онкологии в структуре ОНЦ. Это касалось и патологоанатомического отделения, цитологической лаборатории (исследования солидных опухолей), биохимической лаборатории, отделения радиоизотопных методов диагностики и т. д. Изначально была создана отдельная лаборатория гемоцитологии (руководитель профессор И.С. Петерсон, наиболее опытный и авторитетнейший специалист в области детской гемоцитологии), в которой

также проводилась диагностика гемобластозов на основе внедрения современных методов. Позднее в этой лаборатории стала осуществляться и диагностика солидных опухолей. Также были сформированы отделение лучевых методов диагностики, группа генетического консультирования больных, группа лучевых терапевтов, проводивших облучение детей на гамма-аппаратах. Отдел детской онкологии также включал самостоятельный операционный блок со своей анестезиологической службой и реанимационные палаты (руководитель профессор А.И. Салтанов, обладающий наибольшим опытом анестезиологического пособия в детской онкологии, начал свою работу вместе с Л.А. Дурновым при создании детского онкологического отделения в Морозовской больнице). Анестезиологическое пособие широко использовалось в детской онкологии не только при проведении операций, но и при диагностических процедурах. Основной тезис детских онкологов — безболезненность обследования, поэтому все инвазивные методы проводились с использованием анестезии. В анестезиологическом пособии нуждались и дети при проведении пальпации под миорелаксантами (до эры ультразвуковой томографии — обязательный метод диагностики), при необходимости обездвиживания во время проведения ряда исследований, при облучении больных раннего детского возраста и т. д. Стал более тесным контакт с различными научно-исследовательскими подразделениями ОНЦ и другими институтами, разворачивалась серьезная работа по эпидемиологии, этиологии и патогенезу опухолей у детей, разработка новых подходов к лечению. Началась новая жизнь большого коллектива врачей и ученых-единомышленников, создавших детскую онкологию такой, какой она является сейчас. И генератором всех больших и малых идей был Лев Абрамович Дурнов.

В 80-х гг. в США началось активное изучение различных опухолей у детей, разрабатывались программы комбинированного и комплексного лечения. Было создано несколько национальных программ, которые осуществлялись различными группами специалистов. Многие из них становились интернациональными. Такая группа под руководством D.D. Angio основала Международный комитет по изучению нефробластомы. Официальное признание детской онкологии, а также программы обучения педиатров, онкологов и гематологов по этой специальности в США впервые состоялось лишь в 1987 г. Американское общество педиатрической гематологии и онкологии, а также «Американский журнал педиатрической онкологии» были созданы в 1981 г.

В эти же годы в нашей стране проводились такие же исследования. Было организовано 18 детских онкологических отделений в различных регионах бывшего Советского Союза. Ими руководили детские онкологи — ученики Л.А. Дурнова, прошедшие подготовку в детских отделениях ОНЦ. После распада СССР в России осталось 9 детских онкологических отделений, которые объединены Комитетом по раку у детей при Всесоюзном (теперь Всероссийском) научном обществе онкологов, созданном в 1988 г.

Крупномасштабная научно-практическая деятельность педиатров-онкологов детского отделения ОНЦ привлекла внимание общественности стра-

ны. Усилиями Детского фонда (председатель — писатель А.А. Лиханов, член правления — профессор Л.А. Дурнов) и в то время генерального директора ОНЦ АМН СССР академика Н.Н. Трапезникова в составе ОНЦ АМН СССР был организован НИИ детской онкологии и гематологии. Директором нового института был назначен Л.А. Дурнов. К этому времени Лев Абрамович уже был удостоен звания «Заслуженный деятель науки РСФСР». Создание Института детской онкологии и гематологии с серьезной социальной и психологической службой (НИИ ДОГ) ОНЦ АМН СССР способствовало дальнейшей многомасштабной работе. В рамках НИИ ДОГ 1 июня 1990 г. открывается первое в стране отделение реабилитации для детей с онкопатологией (руководитель — кандидат медицинских наук В.В. Ильяшенко). В отделении, опыт которого стали перенимать при открытии в дальнейшем других отделений подобного типа, были заложены основы реабилитации этой категории больных. С сентября 1991 г. в НИИ ДОГ начинает функционировать первое в стране отделение трансплантации костного мозга (ТКМ) и интенсивной ХТ (ИХТ) (руководитель — профессор Г.Л. Менткевич, прошедший стажировку в США). В институте организован дневной стационар. С 1993 г. в Москве работает служба окружных детских онкологов, для детей с онкопатологией открыт первый Московский хоспис на дому с серьезной социальной и психологической службой.

Параллельно с научной и организационной работой велась и большая педагогическая деятельность. По инициативе Л.А. Дурнова в 1990 г. открыт курс детской онкологии при кафедре онкологии ЦОЛИУ врачей (ныне — Российская медицинская академия последипломного образования, РМАПО). В 1993 г. курс преобразован в первую в мире кафедру детской онкологии РМАПО, которую возглавил профессор Л.А. Дурнов. В 1991 г. вышел в свет первый номер журнала «Детская онкология». Главный редактор журнала Л.А. Дурнов одновременно являлся и заместителем главного редактора журнала «Вестник ВОНЦ РАМН».

Все это привлекло внимание онкологов, детских хирургов и педиатров к проблеме детской онкологии, способствовало росту числа детских онкологов в регионах нашей страны. Стали создаваться курсы детской онкологии на некоторых педиатрических кафедрах. Сотрудниками НИИ ДОГ изданы несколько руководств и учебник по детской онкологии для студентов и врачей.

Значительное развитие специализированной детской онкологической службы в России отмечено в последнее десятилетие в связи с созданием сети крупных детских онкогематологических центров с материальной и финансовой помощью «КЭР Германия».

С 1990 г. по настоящее время Министерством РФ, органами исполнительной власти, региональными отделениями здравоохранения и головным НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведена организация межрегиональных, региональных, краевых, областных и городских центров детской онкологии на базах многопрофильных детских больниц и онкологических диспансеров (Приказ МЗ РФ № 270 от 12.0997 г.). Разработа-

ны и внедрены в практику детских онкологов стандарты детской онкологической помощи, основанные на современных, наиболее эффективных международных протоколах лечения детей с онкологическими заболеваниями.

В 1996 г. в сети Интернет появился «Клуб детских онкологов».

Приказом Минздрава РФ № 263 от 3 сентября 1997 г. в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей (вместе с «положением о враче-детском онкологе», «инструктивно-методическими указаниями по аттестации врачей-детских онкологов на присвоение квалификационной категории по специальности «детская онкология») была введена специальность «Детская онкология».

В 1997 г. признана ведущей научная школа по детской онкологии академика Л.А. Дурнова. В нее вошли ученики Л.А. Дурнова, защитившие докторские и кандидатские диссертации, возглавившие направления в детской онкологии. Стали профессорами, докторами наук, кандидатами наук почти все сотрудники, которые посвятили себя детской онкологии и гематологии: академиком РАМН стал В.Г. Поляков, чл.-корр. РАМН — А.И. Салтанов, профессорами — В.И. Лебедев, Л.А. Махонова, С.А. Маякова, Ю.В. Пашков, И.В. Глеков, Т.А. Шароев, Г.Л. Менткевич, Н.А. Сусулева, Н.А. Кошечкина, И.В. Нечушкина, Р.В. Шишков, Н.М. Иванова, защитили докторские диссертации И.Е. Гаврилова, С.А. Балакирев, А.В. Киселев, Г.А. Гордина, Б.М. Белкина, Е.И. Моисеенко, В.Н. Байкова, З.С. Ордуханян, Г.Я. Цейтлин, А.В. Попа, И.С. Долгополов, И.В. Бондарь, И.И. Матвеева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова, кандидатские диссертации — Л.Г. Рязанова, Н.В. Чернова, Л.В. Валентей, В.В. Ильяшенко, Г.Е. Заева, Е.И. Бойченко и многие другие.

В НИИ ДОГ проводились программы «Дети Чернобыля», «Мир без слез».

С 1997 г. проходят съезды детских онкологов России и стран СНГ.

В 1999 г. создана региональная общественная организация «Детская онкология: врачи и родители вместе».

20 апреля 2010 г. принят Приказ № 255н Министерства здравоохранения и соцразвития РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями».

В настоящее время НИИ ДОГ «ФБ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН — флагман детской онкологии. Его хирургические и химиотерапевтические отделения — клиники мирового класса. За годы работы НИИ ДОГ значительно вырос научный потенциал отделений. В НИИ ДОГ совершенствуются все компоненты комплексного лечения: хирургическое, лекарственная и лучевая терапия, иммунотерапия. Внедряются программы ХТ лейкозов, ходжкинской и неходжкинской лимфом (НХЛ), гистиоцитозов, нефробластомы, нейробластомы, опухолей мягких тканей, ретинобластомы, костных опухолей, герминогенных опухолей, редких опухолей у детей. Определены показания и противопоказания к проведению ХТ детям раннего возраста в зависимости от локализации и распространенности процесса. Развивается регионарная ХТ у детей, отработаны показания к ее проведению.

Отделения НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН включены в большое число международных программ. Самые тесные связи существуют между онкопедиатрами нашей страны и специалистами США и Европы. Проводятся клинические исследования практически всех противоопухолевых препаратов — отечественных, разработка которых в последние годы, к сожалению, практически свернута, и зарубежных. Разрабатываются комбинированные лекарственные методы терапии — ХТ, иммунотерапии, комбинированной иммунохимиотерапии, гормональной терапии ряда опухолей. Основные современные технологии диагностики и лечения опухолей у детей в НИИ ДОГ — это разработка риск-адаптированных программ лечения различных нозологических форм злокачественных опухолей детского возраста; разработка интенсивных режимов лечения у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания с поддержкой трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток (ГСК); совершенствование терапии и методов профилактики органотоксичности; лечение осложнений химио- и лучевой терапии (в том числе физическими методами — квантовой терапией); апробация и внедрение новых противоопухолевых препаратов; трансплантация костного мозга и периферических ГСК при рецидивах и резистентных формах различных опухолей у детей; усовершенствование хирургических доступов и методик оперативного лечения опухолей; внедрение видеохирургии; органосохраняющее лечение опухолей у детей (костные опухоли, нефробластома, ретинобластома, опухоли репродуктивной сферы у девочек, рак щитовидной железы (РЩЖ), мягкотканные опухоли в области головы и шеи); разработка методов паллиативного лечения больных; вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний; разработка программ реабилитации больных; разработка и внедрение Национального детского канцер-регистра.

Прогрессивным направлением, без сомнения, является попытка избежать в детском возрасте калечащих операций. Внедрена программа лечения ретинобластомы с сохранением глаза. Отделение опухолей опорно-двигательного аппарата добилось увеличения выживаемости больных с костными саркомами за счет применения современной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с трансплантацией ГСК (ТГСК) и органосохраняющих операций (за органосохраняющее лечение при костных опухолях Л.А. Дурнов был удостоен Государственной премии РФ). Благодаря внедрению разработанных программ лечения саркомы Юинга двухлетняя выживаемость больных при стандартном риске составила 85%, при высоком — 47,5%. При локализованных формах остеосаркомы достигнута выживаемость у 75% пациентов. В настоящее время у ряда детей с остеосаркомой удается достичь хорошего функционального эффекта сохраненной конечности в результате реабилитационных мероприятий, применения «растущих протезов».

Разработки торако-абдоминального отделения значительно способствовали увеличению выживаемости больных с билатеральной нефробластомой за счет применения современных методик ПХТ и операции. Так, если за период с 1964 по 1979 г. двухлетняя выживаемость составляла всего 28%, то благо-

даря развитию новых технологий после 1990 г. она выросла до 81 %. В последние годы академик Л.А. Дурнов уделял большое внимание осуществлению комплексной терапии опухолей печени у детей. Отработаны показания и противопоказания к оперативным вмешательствам на печени, решены вопросы с объемом оперативных вмешательств в зависимости от локализации и объема поражения печени. Изучаются вопросы ХТ опухолей печени у детей.

Основными направлениями в лечении гемобластозов являются: интенсификация химиотерапевтических программ лечения с соблюдением жестких режимов введения препаратов, дифференцированным подходом к лечению в зависимости от групп прогноза, учитывающим различные факторы (такие как иммуноморфологический вариант опухоли, данные цитогенетики и др.); внедрение новых химиопрепаратов; проведение комплексной сопроводительной терапии, направленной на профилактику осложнений; «точечная терапия» препаратами с антитирозинкиназной активностью (такими как Гливек при хроническом миелолейкозе [ХМЛ]); дифференцировочные агенты (ретиноевая кислота при остром промиелоцитарном лейкозе); иммунотерапия моноклональными антителами (МКА) (Мабтера), цитокинами, генными вакцинами; ТГСК. Новые клеточные технологии обеспечивают базу для иммунотерапии с прямым цитотоксическим действием, создания противоопухолевых вакцин.

Важным является изучение последствий лечения, особенно в отношении развития вторых опухолей у лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний; оценка здоровья потомства лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний; качество жизни и диспансеризация пациентов с онкологическими заболеваниями в процессе лечения и после выздоровления; медико-генетическое консультирование семей, где один из детей болен злокачественной опухолью (прогноз потомства, консультирование детей, у которых один из родителей был излечен от злокачественной опухоли); вопросы медицинской, психологической и социальной адаптации пациентов, получавших в детстве противоопухолевое лечение.

На базе современного оборудования изучаются возможности новых методов визуализации, таких как ультразвуковая томография (УЗТ) с цветовым и энергетическим картированием, допплерографией, спиральная компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием. Разрабатываются алгоритмы диагностики и оценки эффективности лечения опухолей существующих локализаций у детей: брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, грудной полости, опорно-двигательного аппарата, головы и шеи, яичек. В последние годы чрезвычайно актуальным является изучение биохимических механизмов токсикокинетики различных режимов ХТ при злокачественных опухолях у детей. Исследуются биомаркеры и риск развития опухолей, механизмы токсического влияния химиопрепаратов на ЦНС детей с лимфопролиферативными заболеваниями.

Последние годы академик Л.А. Дурнов уделял большое внимание разработке комплексной терапии опухолей на III–IV стадиях опухолевого процесса.

Определены роль оперативного лечения и его объем, а также значение консервативных методов лечения метастазов у детей.

С момента создания первого детского онкологического отделения и до настоящего времени институт является головным учреждением по проблеме детской онкологии, а его сотрудники остаются лидерами в создании и разработке современных программ лечения больных. Институт оснащен самой современной техникой, хирургические и химиотерапевтические отделения НИИ ДОГ — это клиники мирового класса.

НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина совместно с благотворительным обществом «КЭР Германия», региональными отделениями и центрами детской онкологии и гематологии проводит большую научно-практическую работу по следующим направлениям:

- разработка научно обоснованных методов организации онкологической помощи детям;
- изучение эпидемиологии солидных опухолей и гемобластозов у детей;
- изучение особенностей клинического течения злокачественных новообразований у детей (солидные опухоли и гемобластозы);
- оценка эффективности различных методов диагностики солидных опухолей и гемобластозов в детском возрасте;
- разработка новых и совершенствование существующих методов профилактики и лечения (хирургического, лучевого и лекарственного) новообразований в детском возрасте;
- разработка методов медико-генетического консультирования детей с солидными опухолями и гемобластозами, а также их семей;
- разработка принципов комплексной реабилитации детей со злокачественными новообразованиями (солидные опухоли и гемобластозы);
- изучение структуры онкологической заболеваемости детей из зон, загрязненных радионуклидами;
- диагностика и изучение лимфаденопатий у детей из зон, загрязненных радионуклидами;
- обследование при дисплазиях гемопоэза детей из зон, загрязненных радионуклидами;
- разработка принципов мониторинга и раннего выявления онкологических заболеваний у детей из зон, загрязненных радионуклидами;
- выявление онкологических проблем подросткового периода;
- разработка принципов паллиативной детской онкологии и хосписов.

Внедрение в детскую онкологию достижений современных технологий диагностики и лечения, а также накопленный опыт позволили значительно улучшить результаты лечения онкологических больных и вывести значительную часть болезней из категории фатальных.

Однако достижение таких результатов возможно только при применении всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий, стоимость которых очень велика. Она включает стоимость применяемых в высоких дозах дорогих противоопухолевых химиопрепаратов (почти исключительно зару-

бежного производства), противогрибковых, противовирусных, противомикробных препаратов, компонентов крови и иммуноглобулинов.

Актуальность поднятых проблем требует скорейшего принятия комплекса государственных мер, утверждения их как Федеральной программы «Онкология» и ее раздела «Детская онкология». Реализация программы должна стать итогом завершения организационного этапа в создании детской и подростковой онкологии. Цель программы — в государственном целевом финансировании системы специализированной медицинской помощи и обеспечении всех ее звеньев современными технологиями диагностики и лечения для снижения смертности, инвалидизации и повышения качества жизни детей и подростков, больных гематологическими и онкологическими заболеваниями. Реализация этой программы является важнейшей задачей правительства и неправительственных органов России.

Несмотря на то, что за последние десятилетия достигнуты серьезные успехи в развитии детской онкологии и организации детской онкологической службы в России, остается еще много нерешенных проблем в этом важном разделе медицины.

Глава 2 Эпидемиология злокачественных новообразований у детей

Благодаря высокоспецифичным диагностическим процедурам и мультимодальной стратегии лечения в последние десятилетия достигнут значительный рост вероятности излечения детей с онкологическими заболеваниями. Несмотря на это, злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смерти детей в развитых странах, оставаясь большой проблемой как с точки зрения системы онкологической помощи и здравоохранения в целом, так и для самих детей и их семей.

Для контроля злокачественных новообразований у детей важную роль играют эпидемиологические исследования, цель которых — дать заключение относительно уровня риска, которому подвергаются различные группы населения. Мерой риска являются такие показатели, как вероятность развития злокачественной опухоли и смерти от нее, заболеваемость, выживаемость и др. Огромную роль в решении этих задач играют национальные и региональные канцер-регистры. В рамках таких проектов, как SEER (Surveillance, Epidemiology end End Results), ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System), EUROCARE (European Cancer Registry-based Study of Cancer Patient's Survival and Care) и ряда других проводится анализ объединенных данных канцер-регистров, оцениваются популяционные показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции.

Классификация детских опухолей

Стандартная классификация опухолей необходима для сравнения уровней онкологической заболеваемости и выживаемости в различных регионах и периодах времени. Использование международной классификационной системы особенно важно в детской онкологии, где в силу малого числа случаев необходимы строгие процедуры для обеспечения сравнимости данных.

По рекомендации ВОЗ для классификации детских опухолей должны использоваться не топографические (С00-С97) коды Международной классификации болезней МКБ-10, а морфологические коды ICDO-3 (Международной классификации онкологических болезней 3-го пересмотра), в соответствии с которыми разработана Международная классификация опухолей у детей (ICCC-3) (табл. 2.1). Готовятся к изданию МКБО и ICCC 4-го пересмотра, в которых найдут отражение последние достижения генетики, иммунологии и молекулярной биологии для отдельных нозологических групп.

Таблица 2.1. Классификация детских опухолей ICCC-3 [9]

I. ЛЕЙКЕМИИ, МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ
a. Лимфоидные лейкозы
(a.1) Лейкозы из клеток предшественников
(a.2) Зрелые В-клеточные лекозы
(a.3) Зрелые Т-клеточные и NK-клеточные лейкозы
(a.4) Лимфоидные лейкозы, БДУ
b. Острый миелоидный лейкоз
c. Хронические миелопролиферативные болезни
d. Миелодиспластический синдром
e. Другие уточненные и неуточненные лейкозы
II. ЛИМФОМЫ И РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
a. ЛХ
b. Неходжкинская лимфома (за исключением лимфомы Беркитта)
(b.1) Лимфомы из клеток предшественников
(b.2) Зрелые В-клеточные лимфомы (за исключением лимфомы Беркитта)
(b.3) Зрелые Т-клеточные и NK-клеточные лимфомы
(b.4) Неходжкинские лимфомы, БДУ
c. Лимфома Беркитта
d. Смешанноклеточные лимфоретикулярные новообразования
e. Неуточненные лимфомы
III. ОПУХОЛИ ЦНС И СМЕШАННЫЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ И ИНТРАСПИНАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
a. Эпендимомы и опухоль сосудистого сплетения
(a.1) Эпендимомы
(a.2) Опухоль сосудистого сплетения
b. Астроцитома
c. Интракраниальные и интраспинальные эмбриональные опухоли
(c.1) Медуллобластома
(c.2) Периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)

(c.3) Медуллоэпителиома
(c.4) Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО)
d. Другие глиомы
(d.1) Олигодендроглиомы
(d.2) Смешанные и неуточненные глиомы
(d.3) Нейроэпителиальные глиальные опухоли неустановленного происхождения
e. Другие уточненные интракраниальные и интраспинальные новообразования
(e.1) Аденомы и карциномы гипофиза
(e.2) Опухоли селлярной области (краниофарингиомы)
(e.3) Опухоли паренхимы шишковидного тела
(e.4) Нейрональные и смешанные нейрональо-глиальные опухоли
(e.5) Менингиомы
f. Неуточненные интракраниальные и интраспинальные новообразования

IV. НЕЙРОБЛАСТОМА И ДРУГИЕ ОПУХОЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

a. Нейробластома и ганглинейробластома
b. Другие опухоли периферической нервной системы

V. РЕТИНОБЛАСТОМА

VI. ОПУХОЛИ ПОЧКИ

a. Нефробластома и другие неэпителиальные опухоли почки
(a.1) Нефробластома
(a.2) Рабдоидная опухоль почки
(a.3) Саркома почки
(a.4) Периферическая ПНЭО почки
b. Рак почки
c. Неуточненные злокачественные опухоли почки

VII. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

a. Гепатобластома
b. Рак печени
c. Неуточненные злокачественные опухоли печени

VIII. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

a. Остеосаркома
b. Хондросаркома
c. Саркома Юинга и схожие саркомы костей
(c.1) Саркома Юинга и опухоль Аскина
(c.2) Периферическая ПНЭО кости
d. Другие уточненные злокачественные опухоли кости
(d.1) Злокачественные фиброзные опухоли костей
(d.2) Злокачественные хондромы
(d.3) Одонтогенные злокачественные опухоли
(d.4) Смешанные злокачественные опухоли костей
e. Неуточненные злокачественные опухоли костей

IX. САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ДРУГИЕ ВНЕКОСТНЫЕ САРКОМЫ

a. Рабдомиосаркомы
b. Фибросаркомы, опухоли периферических нервных оболочек
(b.1) Фибробластические и миофибробластические опухоли
(b.2) Опухоли нервных оболочек
(b.3) Другие фиброматозные новообразования
c. Саркома Капоши

d. Другие уточненные саркомы мягких тканей
(d.1) Саркома Юинга и опухоль Аскина мягких тканей
(d.2) Периферическая ПНЭО мягких тканей
(d.3) Внепочечная рабдоидная опухоль
(d.4) Липосаркомы
(d.5) Фиброгистиоцитарные опухоли
(d.6) Лейомиосаркомы
(d.7) Синовиальные саркомы
(d.8) Опухоли кровеносных сосудов
(d.9) Костные и хондроматозные новообразования мягких тканей
(d.10) Альвеолярные саркомы мягких тканей
(d.11) Смешанные саркомы мягких тканей
e. Неуточненные саркомы мягких тканей

X. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ, ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ И НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОНАД

a. Интракраниальные и интраспинальные герминогенные опухоли
(a.1) Интракраниальные и интраспинальные герминомы
(a.2) Интракраниальные и интраспинальные тератомы
(a.3) Интракраниальные и интраспинальные эмбриональные карциномы
(a.4) Интракраниальная и интраспинальная опухоль желточного мешка
(a.5) Интракраниальная и интраспинальная хориокарцинома
(a.6) Интракраниальные и интраспинальные опухоли смешанных типов
b. Злокачественные экстракраниальные и экстрагонадные герминогенные опухоли
(b.1) Экстракраниальные и экстрагонадные злокачественные герминомы
(b.2) Экстракраниальные и экстрагонадные злокачественные тератомы
(b.3) Экстракраниальные и экстрагонадные эмбриональные карциномы
(b.4) Экстракраниальная и экстрагонадная опухоль желточного мешка
(b.5) Экстракраниальные и экстрагонадные хориокарциномы
(b.6) Другие и неуточненные экстракраниальные и экстрагонадные злокачественные смешанные герминогенные опухоли
c. Злокачественные герминогенные опухоли гонад
(c.1) Злокачественные герминомы гонад
(c.2) Злокачественные тератомы гонад
(c.3) Эмбриональный рак гонад
(c.4) Опухоль желточного мешка гонад
(c.5) Хориокарциномы гонад
(c.6) Злокачественные опухоли гонад смешанных типов
(c.7) Злокачественные гонадобластомы гонад
d. Карциномы гонад
e. Другие и неуточненные злокачественные опухоли гонад

XI. ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОМЫ

a. Рак коры надпочечника
b. Рак щитовидной железы
c. Рак носоглотки
d. Злокачественная меланома
e. Рак кожи
f. Другие и неуточненные карциномы

(f.1) Слюнных желез
(f.2) Ободочной и прямой кишки
(f.3) Аппендикса
(f.4) Легкого
(f.5) Вилочковой железы
(f.6) Молочной железы
(f.7) Шейки матки
(f.8) Мочевого пузыря
(f.9) Глаза
(f.10) Других уточненных локализаций
(f.11) Неуточненной локализации

XII. ДРУГИЕ И НЕУТОЧНЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

a. Другие уточненные злокачественные новообразования
(a.1) Гастроинтестинальные стромальные опухоли
(a.2) Панкреатобластома
(a.3) Легочная бластома и плевролегочная бластома
(a.4) Другие сложные смешанные и стромальные новообразования
(a.5) Мезотелиома
(a.6) Другие уточненные злокачественные новообразования

b. Другие неуточненные злокачественные новообразовании, не классифицированные в ICCC или *in situ*

Заболеваемость и выживаемость детей со злокачественными новообразованиями в развитых странах

В структуре заболеваемости детей (рис. 2.1) лейкозы, миелопролиферативные и миелодиспластические болезни составляют 34,1% злокачественных новообразований (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) 26,7%, острый миелоидный лейкоз 4,6%, хронические миелопролиферативные болезни 0,5%, миелодиспластический синдром 2%). Лимфомы и ретикулоэндотелиальные новообразования составляет 11,4% (лимфома Ходжкина (ЛХ) 4,8%, НХЛ 6,5%, в том числе лимфома Беркитта 2,1%). На долю опухолей ЦНС приходится 22% онкологических заболеваний у детей (в том числе астроцитомы 11%, эпендимомы 2%, эмбриональные опухоли 5%, другие глиомы 2%); нейробластома и ретинобластома составляют 7,4 и 2,3% соответственно, опухоли почки 5,6%, опухоли печени 1,1%, саркомы костей 4,5% (включая остеосаркому 2,3%, опухоли семейства саркомы Юинга 2,1%), саркомы мягких тканей 5,9% (в том числе РМС 3,3%), герминогенные опухоли 2,9%, эпителиальные опухоли 1,6%.

По данным национальных канцер-регистров (табл. 2.2), общая заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2000-х гг. составила 150–160 на 1 млн детского населения в возрасте 0–14 лет; половое соотношение заболеваемости мальчики/девочки 1,2; возрастной пик приходится на детей первого года жизни (230–240 на 1 млн).

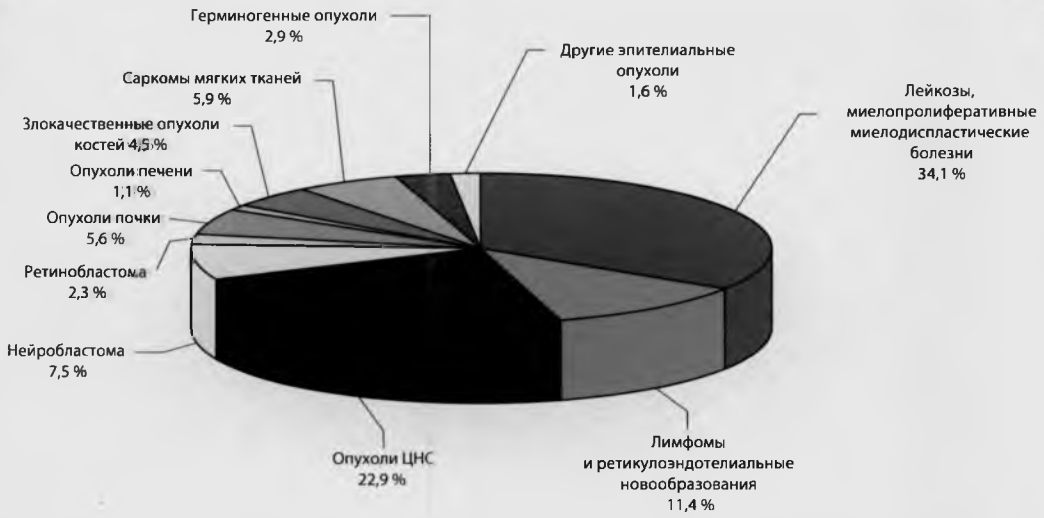


Рис. 2.1. Структура заболеваемости детей злокачественными опухолями (по данным Немецкого национального детского канцер-регистра)

Общая 5-летняя популяционная выживаемость (5-ОВ) достигла 80–83%. В силу разной степени доступности адекватного лечения выживаемость детей с онкологическими заболеваниями в разных странах различна. Для большинства нозологических форм наиболее высокая выживаемость наблюдается в США, Канаде и странах Центральной и Северной Европы. В странах Восточной Европы выживаемость больных для ряда опухолей значительно ниже, особенно для лейкозов, НХЛ, примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭО) и саркомы Юинга. Золотым стандартом выживаемости детей в Европе является Германия.

Острый лимфобластный лейкоз. Ежегодно в развитых странах ОЛЛ заболевают в среднем 40–45 детей на 1 млн, соотношение м/д 1,2. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу от двух до трех лет (более 80 на 1 млн). Среднеевропейская (здесь и далее включая Восточную Европу) 5-ОВ составляет 85%, в США — 88%, в Канаде и Германии — 90%, в Австралии — 83–88%.

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 7 детей на 1 млн детского населения, пик заболеваемости приходится на детей первого и второго года жизни, соотношение м/д 1,1. По сравнению с огромными успехами в лечении ОЛЛ ОМЛ представляет значительную терапевтическую проблему для детских онкологов. Среднеевропейская 5-ОВ детей при заболевании ОМЛ составляет 67%, примерно такой же уровень выживаемости в Германии (66%), США (64%), Канаде (67%), Австралии (62%).

Хронические миелопролиферативные болезни. Заболеваемость хронической миелопролиферативной болезнью составляет 1,2 на 1 млн детей в США, 0,6 в Германии, 1,7 в Австралии, наибольшая заболеваемость на-

Таблица 2.2. Заболеваемость и 5-летняя популяционная выживаемость детей моложе 15 лет со злокачественными новообразованиями по данным национальных канцер-регистров

	США		Канада		Германия		Австралия	
	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %
Все формы	154,9	80,4	150	82	159	83	155,8	79,5
Лейкозы, миелопролиферативные и миелодиспластические болезни	52,2	83,1	49,3	85	55,0	86	52,2	80,6
Острый лимфобластный лейкоз	40,5	87,8	39,0	90	43,6	90	40,1	83 (м) 88 (д)
Острый миелоидный лейкоз	7,8	63,5	6,3	67	7,4	66	8,6	62
Хронические миелопролиферативные болезни	1,2	–	–	–	0,6	–	1,7	–
Миелодиспластический синдром и другие миелопролиферативные болезни	1,5	–	–	–	3,1	75	1,2	–
Лимфомы и ретикулоэндотелиальные новообразования	16,5	89,5	16,9	89	16,0	93	15,6	89,6
ЛХ	6.3	95,4	5,5	93	6,2	98	6,5	98
НХЛ	7,3	85,7	8,3	84	6,2	89	8,6	84
В том числе лимфома Беркитта	1,1	–	3,1	–	3,1	94	3,1	89
Опухоли ЦНС	41,1	70,8	28,9	75	35,3	75	35,4	70,8
Эпендимома и опухоль сосудистого сплетения	4,3	68,4	3,2	–	3,8	77	3,3	–
Астроцитома	15,0	84,2	12,5	87	16,1	79	16,1	–
Эмбриональные опухоли	7,3	60,6	7,3	60	8,0	65	7,1	–
Другие глиомы	5,5	50,9	–	–	2,8	43	4,2	–
Нейробластома и другие опухоли периферической нервной системы	10,1	74,2	11,4	70	14,0	79	9,2	68,4
Нейробластома и ганглионейробластома	10,0	74,2	11,3	–	14	79	9,1	68,4
Ретинобластома	4,2	97,5	3,9	99	4,3	98	3,7	99,1
Опухоли почки	7,7	86	8,5	92	9,7	93	8,2	89,2
Нефробластома	7,3	88,4	7,9	92	9,5	94	7,9	–
Почечноклеточный рак	0,3	–	–	–	0,2	–	0,3	–
Опухоли печени	2,6	68,8	2,6	76	2,0	68	2,5	77,3
Гепатобластома	2,2	73,8	–	–	1,7	73	2,0	–
Гепатоцеллюлярный рак	0,4	–	–	–	0,3	47	0,4	–

	США		Канада		Германия		Австралия	
	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %	ASR *	5-ОВ, %
Саркомы костей	7,1	717	6,0	72	5,9	74	6,6	69,5
Остеосаркома	4,1	70,4	2,8	70	2,9	76	3,0	–
Саркома Юинга	2,3	70,8	2,6	71	2,8	72	3,1	–
Саркомы мягких тканей	10,9	72,9	9,0	77	9,3	70	8,4	70,6
Рабдомиосаркома	5,4	68,1	4,7	77	5,4	71	4,2	68
Фибросаркома, опухоли оболочек периферических нервов и другие фиброзные опухоли	1,2	–	–	–	0,8	66	0,8	–
Герминогенные опухоли	5,9	89,5	4,7	89	4,5	95	6,3	90,5
Интракраниальные и интраспинальные герминогенные опухоли	1,5	85,1	–	–	1,1	90	1,8	–
Герминогенныые опухоли гонад	2,7	96,0	1,8	95	1,8	99	1,9	–
Экстракраниальные и экстрагонадные герминогенные опухоли	1,4	–	–	–	1,5	97	2,4	–
Другие эпителиальные опухоли	6,7	92,3	6,1	86	2,0	80	7,3	93
Рак щитовидной железы	2,3	98,9	2,0	98	1,0	94	1,3	99
Меланома кожи	1,9	94,6	1,5	92	0,3	71	2,6	97
Рак коры надпочечника	–	–	–	–	0,3	57	0,3	–
Рак носоглотки	–	–	–	–	0,2	90	0,3	–

* Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости.

блюдается у детей в возрастных группах 5–9 и 10–14 лет (0,7–1,0 на 1 млн), соотношение м/д 0,8.

Миелодиспластический синдром. Заболеваемость миелодиспластическим синдромом составляет 1,5 на 1 млн детского населения в США, 1,2 в Австралии, 3,1 в Германии, пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни (5,3 на 1 млн), соотношение м/д 1,4. 5-ОВ в Германии составляет 75%.

Лимфома Ходжкина (ЛХ). Среднегодовая заболеваемость ЛХ составляет 6 на 1 млн детского населения, наиболее часто заболевают дети старшей возрастной группы 10–14 лет (14,7 на 1 млн), отношение м/д 1,4. ЛХ является одним из наиболее успешно поддающихся лечению онкологических заболеваний: в Европе 5-ОВ составляет в среднем 95%, США — 95%, Канаде — 94%, Германии — 98%, Австралии — 96–99%.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ). Ежегодно в среднем заболевает 7–9 детей на 1 млн детского населения, чаще заболевают дети в возрасте 5–9 лет (12 на 1 млн) и 10–14 лет (11 на 1 млн), отношение м/д 2,0. 5-ОВ детей с НХЛ в среднем в Европе составляет 82%, в Германии — 89%, США — 86%, Канаде — 84%. Наиболее часто у детей диагностируется НХЛ из клеток-предшественников и лимфома Беркитта, заболеваемость этими формами лимфом составляет 2,9 и 3,1 на 1 млн, соотношение м/д 1,8 и 4,7 соответственно. 5-ОВ при лимфоме Беркитта превышает 90%.

Опухоли центральной нервной системы. Опухоли ЦНС являются лидером среди причин смертности детей от злокачественных новообразований. Среднегодовая заболеваемость опухолями ЦНС составляет 30–40 случаев на 1 млн детского населения, наиболее часто заболевают дети в возрасте 1–4 лет, соотношение м/д 1,2. Примерно половину опухолей ЦНС у детей составляют астроцитомы (15–16 случаев на 1 млн) с пиком заболеваемости у детей первого года жизни (8,4 на 1 млн), отношение м/д 1,3. Эмбриональные опухоли (медуллобластома, ПНЭО, медуллоэпителиома, АТРО) составляют около 20% опухолей ЦНС, заболеваемость составляет 7–8 случаев в год с пиком у детей первого года жизни (13 на 1 млн), отношение м/д 1,6. Эпендимомы составляют примерно 8% опухолей ЦНС с заболеваемостью 3 на 1 млн детского населения, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 1–4 года (5 на 1 млн), отношение м/д 1,4. 5-ОВ детей с опухолями ЦНС в Германии составляет 75%, в США — 71%, в Канаде — 75%. 5-ОВ детей с астроцитомой в США, Канаде, Германии составляет в среднем 80–85%, выживаемость при эпендимоме (65–75%) и эмбриональных опухолях головного мозга (60–65%) несколько ниже.

Нейробластома и ганглионейробластома составляют более 7% всех опухолей детского возраста и около 15% смертности детей от онкологических заболеваний. Из 1 млн детей моложе 15 лет ежегодно заболевают нейробластомой 10–12 человек, пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни (80–85 на 1 млн младенцев), отношение м/д 1,2. Среднеевропей-

ская 5-ОВ детей с нейробластомой составляет 72%, в Германии — 79, США — 74, Канаде — 72, Австралии — 66–69%.

Ретинобластома. Ежегодно ретинобластомой заболевают в среднем 4 детей на 1 млн, возрастной пик заболеваемости приходится на первый год жизни (25 на 1 млн младенцев), отношение м/д 1,2. 5-ОВ составляет 98–99%, при интраокулярной ретинобластоме — практически 100%.

Опухоли почки. Заболеваемость нефробластомой составляет 8–10 случаев на 1 млн детского населения с пиком заболеваемости у детей первого года жизни (22 на 1 млн младенцев), отношение м/д 0,9. Среднеевропейская 5-ОВ детей с нефробластомой составляет 89%, в Германии — 94, США — 88, Канаде — 92, Австралии — 85–92%. Почечно-клеточный рак диагностируется у детей крайне редко (в среднем 2 случая на 10 млн в год), чаще всего в возрастной группе 10–14 лет, отношение м/д 0,8, среднеевропейская 5-ОВ составляет 79%. Частота рабдоидной опухоли почки составляет 1 случай на 10 млн детей.

Опухоли печени. Заболеваемость гепатобластомой составляет 1,7–2,2 на 1 млн, чаще всего заболевают дети первого года жизни (8 случаев на 1 млн младенцев), отношение м/д 1,8. Среднеевропейская выживаемость детей с гепатобластомой составляет 74%, аналогичные уровни выживаемости в США, Канаде, Германии. Гепатоцеллюлярный рак встречается у детей гораздо реже (3 случая на 10 млн в год), чаще в возрасте старше 5 лет, отношение м/д 1,9. Среднеевропейская выживаемость детей с гепатоцеллюлярным раком составляет 74%.

Злокачественные опухоли костей. Злокачественными новообразованиями костей заболевают в среднем 6–7 детей в год на 1 млн детского населения, максимальная заболеваемость (15–19 на 1 млн) наблюдается у детей в возрасте от 14 до 15 лет, отношение м/д 1,1. 5-ОВ детей с остеосаркомой в США, Канаде и Германии составляет 72–74%. Половину злокачественных опухолей костной системы в возрасте 0–14 лет составляет остеосаркома, которой ежегодно заболевают 3–4 детей на 1 млн, отношение м/д 1,0. Среднеевропейская 5-ОВ детей с остеосаркомой составляет 77%, в США — 70,4, Канаде — 70, Германии — 76%. Опухоли семейства саркомы Юинга (саркома Юинга/периферическая ПНЭО) составляют примерно 45% всех злокачественных новообразований костей среди детей в возрасте моложе 15 лет с заболеваемостью 2,5–3 на 1 млн детского населения, отношение м/д 1,2. В Европе в среднем 5-ОВ детей с саркомой Юинга составляет 67%, в США, Германии и Канаде — 71–72, в Австралии — 67–69%.

Еще один гистологический подтип злокачественных новообразований костей, хондросаркома, составляет примерно 4% злокачественных опухолей костей в детском возрасте с заболеваемостью 2 на 1 млн.

Саркомы мягких тканей и другие внескелетные саркомы. Общая заболеваемость саркомами мягких тканей в возрасте 0–14 лет составляет 8,5–11 случаев на 1 млн детского населения, чаще всего заболевают дети первого года жизни (16–17 случаев на 1 млн младенцев в год), отношение м/д 1,2. 5-ОВ

детей, заболевших саркомой мягких тканей, составляет 73% в США, 77% в Канаде, 70% в Германии.

Наиболее частым гистологическим типом саркомы мягких тканей (более половины случаев) являются РМС, из которых эмбриональные составляют 70%, альвеолярные — 20%, другие подтипы РМС — 10%. Заболеваемость РМС составляет 5–5,5 на 1 млн детей (эмбриональные РМС — 3,8; альвеолярные РМС — 1,1) с пиком в возрастной группе 2–3 года (порядка 10 случаев на 1 млн) и отношением м/д 1,3. Заболеваемость другими гистологическими типами саркомы мягких тканей составляет 3,2 на 1 млн детского населения, в том числе опухолями семейства саркомы Юинга (СЮ) — 1,0; синовиальной саркомой — 0,5; опухолями оболочек периферических нервов — 0,4; фибросаркомой — 0,3; фиброгистиоцитарными опухолями, лейомиосаркомой и рабдоидной опухолью — по 0,2 на 1 млн. В отличие от РМС пик заболеваемости этими опухолями приходится на детей первого года жизни.

Герминогенные опухоли. Интракраниальные и интраспинальные герминогенные опухоли составляют около 1% всех злокачественных новообразований детского возраста с заболеваемостью 1,1–1,8 на 1 млн, при этом чаще заболевают дети в возрасте 10–14 лет. Половое соотношение заболеваемости м/д 1,7, при этом чаще заболевают дети в старшей возрастной группе 10–14 лет. Заболевание хорошо поддается лечению: 5-ОВ составляет 85–90% в США и Германии, 84% в Австралии.

Несколько реже диагностируются герминогенные опухоли экстракраниальной и экстрагонадной локализаций (0,8% от всех злокачественных новообразований). Эти опухоли встречаются преимущественно у детей первого года жизни (11–12 случаев на 1 млн младенцев), при этом девочки заболевают в 2 раза чаще, чем мальчики. 5-ОВ составляет 95–99%.

Злокачественные герминогенные опухоли гонад составляют 1,2% в структуре злокачественных новообразований детского возраста с заболеваемостью 1,8 на 1 млн с отношением м/д 0,6. Мальчики заболевают преимущественно в раннем возрасте 1–2 лет (6–8 случаев на 1 млн), а в более старшем возрасте заболевают преимущественно девочки с пиком заболеваемости в 12–13 лет (8 случаев на 1 млн). 5-ОВ составляет 95–99%.

Рак щитовидной железы. В структуре злокачественных опухолей у детей РЩЖ составляет 0,8% с заболеваемостью 1 случай в год на 1 млн населения в возрасте 0–14 лет. Чаще заболевают девочки (соотношение м/д 0,6), заболеваемость повышается с возрастом до 2,3 на 1 млн в возрастной группе 10–14 лет, 5-ОВ превышает 95%.

Меланома кожи. В структуре злокачественных опухолей детей моложе 15 лет меланома кожи составляет от 0,2 до 1% в странах Европы и Северной Америки, 2% в Австралии и Новой Зеландии, встречается преимущественно среди лиц европеоидной расы. В 2000-х гг. самая высокая заболеваемость меланомой кожи отмечалась в Австралии (2,6 на 1 млн). В северном полушарии наибольшая заболеваемость в этой возрастной группе наблюдалась среди белого населения США (1,9 на 1 млн), в Дании (2,0) и Канаде (1,5); заболеваемость

детей меланомой кожи в Германии низкая (3 случая в год на 10 млн). Девочки в целом заболевают несколько чаще, чем мальчики (отношение м/д 0,9), однако в младшей возрастной группе (1–4 года) преобладают мальчики. 5-ОВ детей с меланомой кожи составляет 97% в Австралии, 95% в США, 92% в Канаде, 71% в Германии.

Рак носоглотки. Заболеваемость детей раком носоглотки в Германии и в США составляет 0,2–0,3 на 1 млн с преобладанием мальчиков (отношение м/д 2,3). Заболевают дети преимущественно старше 10 лет. 5-ОВ превышает 90%.

Рак коры надпочечника. Заболеваемость детей, по данным Немецкого детского канцер-регистра, составляет 0,3 на 1 млн детского населения со значительным преобладанием девочек (отношение м/д 0,4). Чаще заболевают дети до 4 лет. 5-ОВ составляет 57%.

Злокачественные новообразования у детей в России

В настоящее время в России отчетные статистические формы по заболеваемости и смертности основаны на МКБ-10 и ориентированы, в основном, на взрослых. Поэтому для большой части нозологических форм, выделяемых в Международной классификации детских опухолей, таких как нейробластома, ретинобластома, уровни заболеваемости и смертности оценить невозможно. Для расчета показателей по этим опухолям использовались данные Московского городского канцер-регистра. Кроме того, в отчетных формах Минздравсоцразвития по заболеваемости не выделяется возрастная группа до 1-го года, на которую, по литературным данным, приходится пик онкологической заболеваемости детей.

Заболеваемость. За 2006–2010 гг. в России зарегистрированы 15 951 человек, у которых впервые появились злокачественные новообразования в возрасте 0–17 лет, в том числе 12 909 моложе 15 лет и 3 042 подростка в возрасте 15–17 лет. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями в возрасте 0–17 лет в России первое место занимают лейкозы (29,7%), далее опухоли ЦНС (16,7%), НХЛ (7,4%), ЛХ и опухоли почки (6,7 и 6,6%), саркомы мягких тканей и саркомы костей (5,9 и 5,5%), опухоли яичника (3,1%), опухоли яичка (1,8%), РЩЖ (1,7%) и меланома кожи (0,7%).

В табл. 2.3 представлены возрастные и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости злокачественными опухолями в России за период 2006–2010 гг. Общая заболеваемость злокачественными опухолями детей в возрасте 0–14 и 0–17 лет составляет 123,9 и 122,3 на 1 млн соответственно. Заболеваемость гемобластозами составляет 54,7 на 1 млн детей в возрасте 0–14 лет (в том числе ОЛЛ — 29,4; ОМЛ — 4,5; ЛХ — 5,9; НХЛ — 9,1). Заболеваемость детей солидными опухолями составляет 69,2 на 1 млн (в том числе опухолями ЦНС — 21,7; нейробластомой — 11,4; опухолями почки — 9,2; саркомами

мягких тканей — 7,3; саркомами костей — 5,9; опухолями яичника — 1,4; опухолями яичка — 0,93; РЩЖ — 1,3; меланомой кожи — 0,5).

Таблица 2.3. Возрастные и стандартизованные показатели заболеваемости основными формами злокачественных опухолей на 1 млн детского населения в России за 2006–2010 гг.

	Возрастные показатели, лет				Стандартизованные показатели, год	
	0–4	5–9	10–14	15–17	0–14	0–17
Все формы	152,6	109,7	101,3	113,1	123,9	122,3
Гемобластозы	62,2	55,3	44,1	48,1	54,7	53,8
Лейкозы	51,9	38,2	24,5	17,7	39,5	36,3
в том числе ОЛЛ	39,5	29,2	16,0	10,6	29,4	26,6
ОМЛ	5,7	3,4	4,2	3,6	4,5	4,4
Другие острые лейкозы	2,2	1,6	1,1	0,8	1,7	1,5
Другие лейкозы	2,9	2,2	1,4	1,2	2,2	2,1
Лимфомы	10,4	17,0	19,7	30,4	15,2	17,5
в том числе ЛХ	2,4	6,2	10,2	20,7	5,9	8,1
НХЛ	7,8	10,6	9,2	9,4	9,1	9,1
Солидные опухоли	90,4	54,5	57,2	64,9	69,2	68,5
Опухоли ЦНС	20,8	24,2	20,3	12,7	21,7	20,4
Нейробластома *	24,1	6,0	1,7	-	11,5	-
Опухоли почки	17,5	5,7	2,1	1,6	9,2	8,1
Опухоли печени	3,7	0,8	0,9	1,0	1,9	1,8
Саркомы костей	2,8	5,5	10,3	11,2	5,9	6,7
Саркомы мягких тканей	10,9	4,8	5,2	7,1	7,3	7,2
Опухоли яичника	0,61	0,94	2,8	4,5	1,4	1,8
Опухоли яичка	1,8	0,30	0,5	2,4	0,93	1,1
РЩЖ	0,2	0,5	3,8	6,6	1,3	2,1
Меланома кожи	0,2	0,6	1,0	3,0	0,5	0,9

* По данным городского канцер-регистра г. Москвы за 1999–2008 гг.

Возрастной пик общей заболеваемости детей злокачественными опухолями приходится на 0–4 года (152,6 на 1 млн). На эту же возрастную группу приходится пик заболеваемости лейкозами (51,9 на 1 млн), нейробластомой (23,9), опухолями почки (17,5), саркомами мягких тканей (10,9) и опухолями печени (3,7). Максимальная заболеваемость опухолями ЦНС наблюдается у детей в возрасте 5–9 лет (24,2 на 1 млн). На подростков 15–17 лет приходится пик заболеваемости лимфомами (30,4 на 1 млн), саркомами костей (11,2), опухолями яичника (4,5), опухолями яичка (2,4), РЩЖ (6,6) и меланомой кожи (3,0). Во всех возрастных группах заболеваемость среди мальчиков в 1,1–1,2 раза выше, чем среди девочек.

Выживаемость. Несмотря на то, что во многих регионах России действуют территориальные канцер-регистры, данные популяционной выживаемости детей, заболевших злокачественными опухолями, крайне скудны. По данным городского популяционного канцер-регистра г. Санкт-Петербурга,

5-летняя выживаемость детей, заболевших злокачественными опухолями в возрасте 0–14 лет за период 2000–2004 гг., составляет 69,1 ± 2,5%. Выживаемость детей, заболевших лейкозами, составляет 70,5 ± 6,3; лимфомами — 80 ± 6,4% (мальчики), 77 ± 12% (девочки); опухолями мозга — 59 ± 8,2% (мальчики), 55 ± 10,5% (девочки). 5-ОВ детей, заболевших нейробластомой в 1998–2008 гг. в Москве, составила 56% (по данным Московского городского канцер-регистра). Данных по 5-летней популяционной выживаемости детей, заболевших другими формами злокачественных новообразований, в настоящее время нет, публикуются, в основном, результаты анализа выживаемости по отдельным лечебным учреждениям или исследовательским группам. Поэтому основным критерием эффективности онкологической помощи детям в России в целом является смертность.

Смертность. В табл. 2.4 приведены возрастные и стандартизованные показатели смертности детей от злокачественных опухолей в России за период 2006–2010 гг. Суммарная смертность от всех форм злокачественных новообразований для детей 0–14 лет составляет 41,8 на 1 млн и 42,7 на 1 млн в возрасте 0–17 лет. Смертность от гемобластозов в возрасте 0–14 лет составляет 16,3 на 1 млн (в том числе от лейкозов — 13,2; ЛХ — 0,4; НХЛ — 2,2). Смертность детей от солидных опухолей составляет 25,6 на 1 млн (в том числе от опухолей ЦНС — 11,4; нейробластомы — 3,2; опухолей почки — 2,0; опухоли мягких тканей — 4,4; опухолей костей — 2,1; опухолей печени — 1,0; опухолей женских половых органов — 0,3 (включая опухоли яичника — 0,2); меланомы кожи — 0,1).

В отличие от отчетных форм по заболеваемости статистические данные по смертности позволяют оценить ситуацию в возрастной группе до одного года, на которую приходится возрастной пик смертности детей от всех форм злокачественных опухолей (56,4 на 1 млн), в том числе от опухолей ЦНС (13,8), нейробластомы (7,7), опухолей почки (4,2) и печени (3,7). Смертность от лейкозов и опухолей мягких тканей максимальна в возрастной группе 1–4 года (17,5 и 7,3 соответственно). Пик смертности от лимфом (4,9 на 1 млн), сарком костей (7,0), опухолей женских половых органов (2,1), в том числе яичника (1,7), опухолей мужских половых органов (1,1) и меланомы кожи (0,5) приходится на подростков 15–17 лет. Смертность мальчиков во всех возрастных группах, кроме детей до 1-го года, на 10–20% выше, чем у девочек.

Временные тенденции. Уровни заболеваемости в 2006–2010 гг., приведенные в табл. 2.3, для большинства форм опухолей значительно превышают соответствующие уровни начала 1990-х гг. За последние десятилетия заболеваемость детей злокачественными опухолями в возрасте 0–14 лет в России выросла на 38% (с 94 в 1992 г. до 130 в 2010 г.) со среднегодовым изменением (СГИ) 1,5% [95%-й доверительный интервал 1,3/1,8]. При этом наибольший рост произошел в младшей возрастной группе 0–4 года, где заболеваемость возросла на 50%: со 105 в 1992 г. до 150 в 2010 г. (СГИ = 2,1% [1,8/2,5]).

На фоне роста заболеваемости особенно впечатляющим является снижение более чем на 40% смертности детей от злокачественных опухолей: с 71,5

Таблица 2.4. Смертность от злокачественных опухолей на 1 млн детского населения в России в 2006–2010 гг.

	Возрастные показатели, лет						Стандартизованные показатели, год	
	до года	1–4	0–4	5–9	10–14	15–17	0–14	0–17
Все формы	56,4	51,6	52,7	35,3	34,7	47,7	41,8	42,7
Гемобластозы	19,7	20,6	20,4	13,1	14,2	17,9	16,3	16,5
Лейкозы	16,8	17,5	17,3	10,5	10,6	12,6	13,2	13,1
Лимфомы	1,1	2,3	2,0	2,4	3,5	4,9	2,6	3,0
ЛХ	0,1	0,1	0,1	0,3	0,9	1,7	0,4	0,6
НХЛ	1,0	2,2	1,9	2,1	2,6	3,2	2,2	2,4
Солидные опухоли	36,7	31,0	32,3	22,2	20,5	29,8	25,6	26,2
Опухоли ЦНС	13,8	11,7	12,2	11,9	9,8	7,8	11,4	10,8
Нейробластома *	7,7	3,9	4,7	3,9	0,6	–	3,2	–
Опухоли почки	4,2	3,3	3,5	1,7	0,4	0,6	2,0	1,8
Опухоли печени	3,7	1,5	2,0	0,4	0,5	1,1	1,0	1,0
Опухоли костей	0,7	0,8	0,8	2,0	4,1	7,0	2,1	2,9
Опухоли мягких тканей	5,2	7,3	6,8	3,5	2,1	3,3	4,4	4,2
Опухоли женских половых органов	0,8	0,6	0,7	0,3	0,6	2,1	0,3	0,4
в том числе опухоли яичника	0,3	0,3	0,3	0,2	0,6	1,7	0,2	0,3
Опухоли мужских половых органов	0	0,3	0,3	0,1	0,2	1,1	0,1	0,1
Меланома кожи	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1

* По данным Московского городского канцер-регистра.

на 1 млн в 1992 г. до 39,3 на 1 млн в 2010 г., со среднегодовым снижением на 2,9% (СГИ = –2,6% [–3,2/–2,6]). При этом наименьшее снижение наблюдалось у детей первого года жизни: смертность снизилась на 27% (с 81 до 59, СГИ = –1,8% [–2,3/–1,3]).

На рис. 2.2 представлены тренды заболеваемости и смертности для отдельных нозологических форм. Рост заболеваемости обусловлен в первую очередь ростом заболеваемости лейкозами (в среднем на 1,6% в год [95%-й доверительный интервал 1,3/1,9]) и опухолями ЦНС (СГИ = 2,9% [2,3/3,5]), однако больше всего увеличилась заболеваемость саркомами мягких тканей (СГИ = 4,2% [3,4/4,9]). Статистически достоверным является также рост заболеваемости опухолями почки, опухолями печени, саркомами костей и РЩЖ. Более чем на 20% снизилась заболеваемость лимфомами и ретикулоэндотелиальными новообразованиями (СГИ = –1,4% [–2,0/–0,8]), что связано, в первую очередь, со снижением доли неуточненных гемобластозов, учитываемых в этой группе. Выявленные тенденции роста онкологической заболеваемости детей в России связаны прежде всего с улучшением диагностики и выявляемости. При этом резерв роста сохраняется, поскольку показатели заболеваемости детей остаются существенно ниже соответствующих показателей развитых стран.

Снижение смертности детей от злокачественных опухолей в России было обусловлено, в основном, снижением смертности от лейкозов (СГИ = –3,4% [–3,9/–2,9]), в то время как смертность от солидных опухолей снижалась гораздо меньше (СГИ = –1,9% [–2,3/–1,5]). В связи с коротким периодом наблюдения достоверных изменений смертности для лимфом, опухолей ЦНС, опухолей почки, сарком костей, сарком мягких тканей и других форм опухолей не отмечено (как уже отмечалось, до 1999 г. эти формы не выделялись в отчетных формах Росстата).

Органам здравоохранения необходимо учитывать возможности диагностики, позволяющие адекватно оценивать реальную онкологическую ситуацию в детском населении.

Сравнительный анализ смертности детей от злокачественных новообразований в России и развитых странах

На рис. 2.3 представлены доступные данные ряда стран, включая Россию, по смертности детей от основных нозологических форм. Наиболее низкая смертность детей от всех форм злокачественных новообразований среди развитых стран наблюдается в Японии (20 на 1 млн), в США, Канаде и Германии смертность достигает 23–24, в Израиле и Австралии — 27 на 1 млн. Кроме того, в Японии наблюдается также самая низкая смертность от опухолей ЦНС (4 на 1 млн). Смертность от лейкозов наиболее низкая в Германии (6 случа-

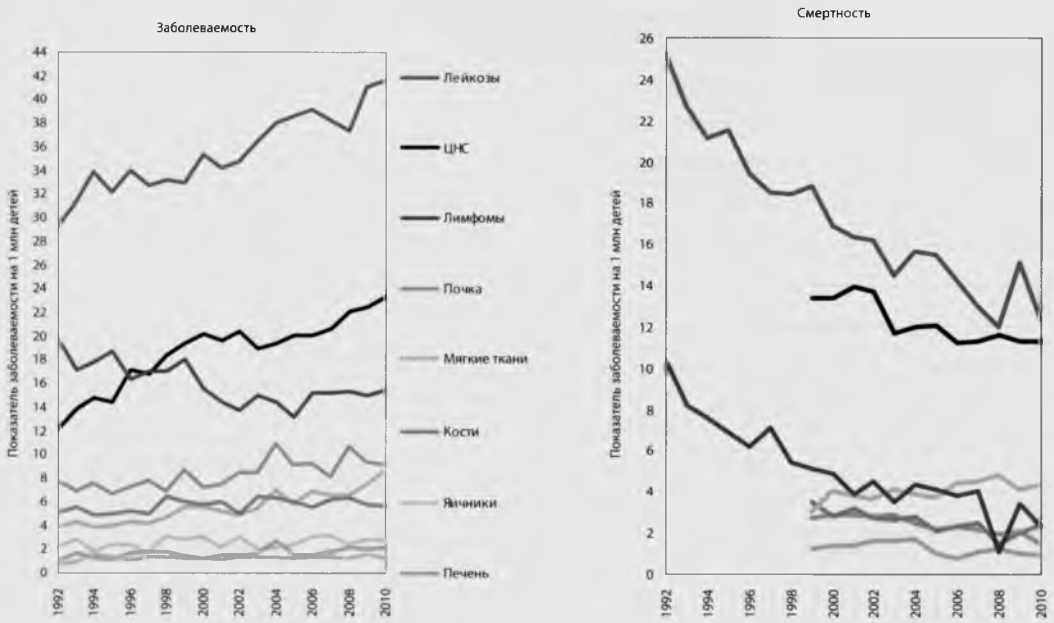


Рис. 2.2. Динамика заболеваемости и смертности детей со злокачественными новообразованиями в России

ев в год на 1 млн), наиболее высокая — в Австралии (8,5 на 1 млн). Смертность от лимфом варьирует от 0,7 на 1 млн в Канаде до 1,4 в Израиле; смертность от опухолей почки — от 0,5 в Японии до 1,2 в Канаде.

Несмотря на большие успехи ведущих российских клиник в лечении злокачественных опухолей у детей, в целом в нашей стране смертность детей от злокачественных опухолей (42 случая на 1 млн в год) пока более чем на 50% превышает смертность в развитых странах, в том числе от лейкозов. Столь высокий уровень смертности, безусловно, требует принятия решений по детской онкологической службе и ее взаимодействию с общепедиатрической. Особое внимание необходимо уделить детям первого года жизни: именно в этой возрастной группе максимальны показатели как смертности, так и заболеваемости. Основными условиями снижения смертности являются повсеместная полнота регистрации, выявление детей с ранними стадиями заболевания, своевременное и адекватное лечение, активный мониторинг всех заболевших. Одним из критериев контроля качества онкологической помощи населению служит индекс достоверности учета (отношение смертности к заболеваемости), отражающий, с одной стороны, уровень выявляемости и учета (рост заболеваемости), с другой — достижения в лечении и снижение смертности. С конца 80-х гг. этот индекс в нашей стране непрерывно улучшается, достигнув в 2006–2010 гг. 34%. В то же время доля детей, заболевание которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, пока не имеет серьезной тенденции к увеличению. Более того, у определенной (к сожалению, неизвестной) доли больных детей диагноз устанавливается посмертно. В целом, совершенствование базы специализированных учреждений, продвиже-

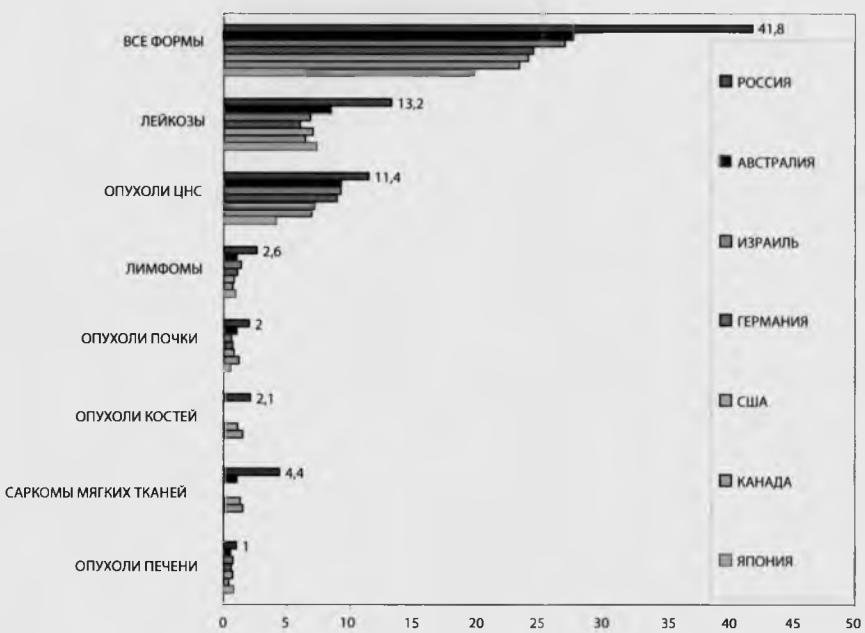


Рис. 2.3. Сравнительный анализ смертности детей со злокачественными опухолями в России и в развитых странах

ние современных высокотехнологичных стандартов диагностики и лечения в регионы будет способствовать снижению смертности и росту числа детей, излеченных от злокачественных опухолей.

Глава 3 Особенности детской онкологии

Генетические аспекты детской онкологии

В основе развития злокачественной опухоли лежит накопление множества нарушений в геноме клетки. Доказательства генетической основы рака и понимание механизмов превращения нормальных клеток в опухолевую были получены с помощью молекулярно-генетических исследований, основную роль в которых сыграли неоплазии детского возраста. Картирование и клонирование генов, определение частоты и спектра мутаций, идентификация генов, вовлеченных в злокачественную трансформацию и опухолевую прогрессию, стали основными в познании закономерностей организации и функционирования генома человека. К настоящему времени установлено, что гены, ответственные за злокачественную трансформацию, — это гены, структурно-функциональные изменения (мутация) которых, в конечном счете, приводят к неконтролируемому делению клетки. Главная роль в злокачественной трансформации клетки принадлежит двум классам генов: 1) протоонкогенам, которые в норме осуществляют контроль клеточной пролиферации, раннего развития, морфогенеза и клеточной дифференцировки, а в случае структурно-функциональных изменений этих генов их принято называть онкогенами; 2) генам-супрессорам или антионкогенам, кодирующим регуляторные белки и участвующим в регуляции клеточного деления, при инактивации такого гена (генов) может возникнуть бесконтрольное деление клетки. Изучение биохимической функции генов позволило Кинзлеру и Фогельштайну в 1997 г. классифицировать гены-супрессоры опухолевого роста и распределить их на две группы: гены «хранителей клеточного цикла»

(*gate-keepers*) и гены «общего контроля» (*caretakers*). Мутации или структурные изменения, ведущие к нарушению функции генов «хранителей клеточного цикла», предрасполагают к развитию опухоли. Для развития опухоли необходимо повреждение (мутация или функциональная инактивация) обоих аллелей гена-супрессора. Дефекты генов «общего контроля» приводят к увеличению частоты мутаций, т. е. к нестабильности генома.

В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация — половой или соматической, рак может быть наследственным и ненаследственным. Выявление наследственной предрасположенности к раку и причин его возникновения открывает путь к ранней диагностике, мониторингу, таргетной терапии и профилактике этого заболевания. Ретинобластома стала первой опухолью, изучение которой позволило A. Knudson в 1971 г. предложить гипотезу двухступенчатого развития и наследования «семейных опухолей», которая в дальнейшем подтвердилась и стала классической моделью, позволившей разработать принципы изучения канцерогенеза разных неоплазий. Согласно этой модели для развития наследственно детерминированной неоплазии необходимо две мутации гена или «2 удара», одна из этих мутаций наследуется, вторая мутация или «удар» происходит в соматической клетке. Последующие молекулярные исследования подтвердили эту гипотезу и показали, что при наследственных формах опухоли начальные изменения (мутация одного из аллелей рецессивного онкогена) происходят в гамете одного из родителей, передаются потомку, и впоследствии выявляются во всех клетках его организма, в том числе и в клетках периферической крови. Возникновение мутации во втором аллеле гена уже в соматической клетке обеспечивает переход гена в гомозиготное состояние, что является причиной нарушения функции гена и последующей злокачественной трансформации.

Ретинобластома — злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей; из 200 ежегодно диагностируемых случаев заболевания этой опухолью около 100 являются наследственно детерминированными формами.

Этиология. Причина развития ретинобластомы обусловлена мутацией гена RB1. Ген RB1 первым из класса онкосупрессорных генов клонирован в 1986 г. Этот ген локализуется на длинном плече хромосомы 13(13q14.2) и кодирует ядерный фосфопротеин (p105-Rb). Он состоит из 27 экзонов, относится к группе «хранителей клеточного цикла» и является ключевым компонентом негативного контроля клеточного деления. Мутации гена разнообразны (делеции, миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания и др.) и наиболее часто встречаются в экзонах 3, 8, 18 и 20. Большой размер геномной копии гена RB1 делает трудоемким тестирование этого гена как молекулярного маркера ретинобластомной опухоли. В наследственных случаях наличие гаметической гетерозиготной мутации гена RB1 предрасполагает к мутации его неповрежденного аллеля в одной или нескольких клетках сетчатки глаза ребенка, поэтому эта форма ретинобластомы возникает в более раннем возрасте и мультифокально. У детей с герминальной мутацией гена RB1 его мутации могут возникать в других соматических клетках, поэтому

имеется высокий риск развития вторых первичных опухолей. Нарушения функции гена RB1 обнаруживают во многих других опухолях, но уже как вторичные, являющиеся признаком дестабилизации генома опухолевой клетки. В ненаследственных случаях ретинобластомы обе мутации гена RB1 соматические. Такой гомозиготный характер мутации гена RB1 обнаруживается только в клетках опухолевой ткани.

Характеристика заболевания. Ретинобластома с генетической точки зрения имеет наследственную и ненаследственную формы. Наиболее часто выявляемыми симптомами являются лейкокория, косоглазие, гетерохромия радужки. Клинически выявляемая ретинобластома в 10% случаев встречается в сочетании с врожденными аномалиями. Частота семейных случаев при этой опухоли составляет 10–12%. Герминальная мутация гена RB1 присутствует практически у всех пациентов с билатеральной ретинобластомой. Односторонняя ретинобластома в 15% случаев также может иметь наследственную природу. В целом наследственные случаи составляют около 50%, среди них большую часть представляют мутации, возникшие *de novo*. Тип наследования — аутосомно-доминантный с варьирующей экспрессивностью и 90% пенетрантностью. Это означает, что у 90% носителей мутации этого гена может возникнуть заболевание. Риск передачи наследственной ретинобластомы составляет 50%, а в случае унилатеральной, унифокальной и несемейной ретинобластомы риск развития заболевания у потомков достигает 2–5%.

Особенностью клинического проявления наследственных форм ретинобластомы является ранний возраст заболевания, билатеральное поражение, характер роста опухоли, как правило, мультицентрический (67%) с преобладанием экзофитных и смешанных форм, наличие аналогичной опухоли в семье, а также обнаружение хромосомных и молекулярных аномалий гена ретинобластомы, что требует постоянного наблюдения и необходимости обследования членов таких семей. Сюда же относится «трилатеральная ретинобластома», включающая помимо билатерального поражения глаз опухоль в шишковидной железе (эпифизе), которая может возникать одновременно или спустя месяц и даже годы после диагностики ретинобластомы глаз. Пациенты с наследственной ретинобластомой склонны к развитию других опухолей, таких как остеосаркома и другие типы сарком, опухоли мозга, легкого, меланомы, опухоли молочной железы, лимфолейкоза и т. д., которые могут развиваться после лечения ретинобластомы в течение 1 года и до 40 и более лет жизни. Риск развития вторых опухолей приближается к 26%, а к 50 годам — к 36%, поэтому важным является информировать больного ретинобластомой о наличии такого риска.

Диагностика. Медико-генетическое консультирование направлено на идентификацию наследственных форм опухоли, прогноз течения заболевания, прогноз заболевания у родственников больного и его потомства, формирование групп генетического риска и их клинико-генетический мониторинг с целью ранней диагностики и профилактики ретинобластомы. Применение цитогенетического анализа (хромосомных изменений — делеций участка

хромосомы 13q14.2) позволяет выявлять наследственный характер ретинобластомы у детей в 6–10% спорадических случаев заболевания. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выявлять носителей герминальных мутаций гена RB1 в 95% случаев семейных вариантов опухоли и в 30% спорадических случаев ретинобластомы. Комплексное обследование детей с ретинобластомой, включающее клинико-генетический, синдромологический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы диагностики, является основой для ранней диагностики, индивидуального планирования лечения, определения прогноза заболевания и рекомендаций по планированию семьи родителям больного ребенка.

Профилактика. Методы ДНК-диагностики мутаций гена RB1 открывают возможность пренатальной (дородовой) диагностики на ранних сроках беременности в семьях с высоким риском развития заболевания. Возможность выявления герминальной мутации гена RB1 у плода, которая с высокой вероятностью (90%) приведет к развитию ретинобластомы, позволяет родителям планировать деторождение. В случае продолжения беременности и рождения ребенка с герминальной мутацией гена RB1 он включается в «группу риска», и при подтверждении диагноза лечение начинается на самой ранней стадии заболевания, что предполагает возможность органосохраняющего лечения. Преимплантационная диагностка мутаций гена RB1 в настоящее время уже проводится при экстракорпоральном оплодотворении.

Нефробластома или опухоль Вилмса — злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональной метанефрогенной мезодермы, имеет трехфазную гистологическую структуру, включая бластемный, эпителиальный и стромальный элементы. Бластемный компонент не дифференцирован, в то время как эпителиальный и стромальный компоненты существуют в различных стадиях нефрогенетического развития. Являясь наиболее распространенной опухолью у детей, нефробластома отличается высокой частотой связи с врожденными пороками развития и генетическими синдромами.

Этиология. Молекулярный патогенез до конца не установлен. Этиология нефробластомы генетически гетерогенна и включает сочетание комплекса молекулярных событий, требующихся для инициирующей трансформации первично недифференцированных клеток почки, которые и приводят в конечном итоге к формированию неоплазии. С манифестацией этого заболевания ассоциируют разные гены (WT1, WT2, FWT1, FWT2, WTX, CTNNB1) и хромосомные локусы, включающие 11p13, 11p15.5, 1p, 2q, 7p, 9q, 14q, 16q и 22. Однако к настоящему времени при опухоли Вилмса идентифицирован только один ген WT1, локализованный на коротком плече 11-й хромосомы (11p13) и относящийся к классу онкосупрессорных генов. Этот ген состоит из 10 экзонов и кодирует 24 изоформы белка, многие из которых являются фактором транскрипции и могут вызывать как активацию, так и репрессию транскрипции некоторых генов, контролируя тем самым процессы дифференцировки и роста клеток. Экспрессия гена WT1 важна в раннем эмбриогенезе для нормального развития урогенитальных зачатков и мезотелиальных тканей. Му-

тация в одном аллеле гена WT1 является причиной порока развития мочеполовой системы, а мутация второго аллеля гена в тканях-мишенях является ступенью на пути малигнизации клетки. Точковые мутации в гене WT1 ответственны за развитие изолированного диффузного мезангиального склероза почечной ткани с клиникой ранней хронической почечной недостаточности и за предрасположенность к развитию нефробластомы. Около 30% случаев заболевания нефробластомой является результатом инактивации гена WT1.

Характеристика заболевания. Семейные формы нефробластомы встречаются с частотой 2–3%, тип наследования опухоли аутосомно-доминантный с вариабельной экспрессивностью и пенетрантностью (около 60%). Большинство герминальных мутаций возникает *de novo*. Поражение парных органов является одним из клинических критериев наследственной предрасположенности к развитию нефробластомы и выявляется у 5–10% детей с этим заболеванием. Наследственные формы нефробластомы идентифицируются у 10–30% детей, пораженных этой опухолью, чаще всего являясь компонентом наследственных синдромов.

Генетические синдромы, при которых выявляется герминальная мутация гена WT1, включают мультисистемные пороки развития и ассоциируются с опухолью Вилмса. Это синдром WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genital Anomalies, Retardation), при котором помимо опухоли Вилмса могут быть аниридия, пороки развития мочеполового тракта, задержка физического и умственного развития. Причиной развития этого синдрома является гемизиготная делеция региона хромосомы 11p13, в котором располагается как ген WT1, так и ген PAX6, ответственный за аниридию. В зависимости от длины делетированного участка обнаруживается полная и неполная форма этого синдрома. У пациентов с синдромом WAGR риск развития опухоли Вилмса составляет 30–50%.

Синдром Дениса—Драша вызывается миссенс-мутацией в гене WT1, эти мутации почти неизменно возникают в экзонах 8 и 9 этого гена. Для синдрома характерны прогрессирующая нефропатия, псевдогермофродитизм, нефро- и гонадобластомы.

Синдром Фразье вызывается мутацией сайта сплайсинга в интроне 9 гена WT1. У больных с этим синдромом обнаруживают генитоуринарные аномалии (дисгенезию гонад, женский фенотип, мужской кариотип), часто гонадобластомы, реже нефробластомы.

Другие наследственные синдромы с меньшей частотой ассоциируются с опухолью Вилмса. У детей с синдромом Беквита—Видеманна опухоль Вилмса встречается в 5–10% случаев. При этом синдроме обнаруживается пре- и постнатальная макросомия, макроглоссия, висцеромегалия, омфалоцеле, неонатальная гипогликемия, часто встречается гемигипертрофия. Генетический механизм возникновения этого синдрома связывают с генетическими и эпигенетическими мутациями локуса хромосомы 11p15.5, где локализованы несколько генов LIT1 (KvLQT), IGF2, H19 и др., подверженных импринтингу. Предполагается, что в этом регионе может находиться второй ген-супрессор опухоли WT2. Описано около 20 генетических синдромов, компонентом

которых могут быть опухоль Вилмса и другие эмбриональные детские опухоли, включая синдром идиопатической гемигипертрофии, синдром Симпсона—Голаби—Бемеля, синдром Ли-Фраумени и др.

Диагностика. Медико-генетическое консультирование семей, имеющих детей больных нефробластомой, направлено на выявление наследственных форм этого заболевания или идентификацию синдромов, компонентом которых она может быть, и формирование «групп риска». Идентификацию наследственных вариантов существенно затрудняет тот факт, что большинство герминальных мутаций при этом заболевании возникает *de novo*. Клинически предположить наследственный характер опухоли позволяют ранний возраст манифестации заболевания, билатеральное поражение, наличие еще одного члена семьи с нефробластомой, синдромы и врожденные пороки развития, ассоциированные с опухолью. Цитогенетические методы позволяют выявить хромосомную патологию у 4,5% больных и рекомендуются к проведению у всех детей с билатеральной формой опухоли Вилмса.

Профилактика. Пациенты с идентифицированным генетическим синдромом, компонентом которого может быть опухоль Вилмса или другие эмбриональные опухоли, включаются в «группу риска» с целью ранней диагностики злокачественных новообразований, своевременного лечения, а при необходимости пренатальной и преимплантационной диагностики. Мониторинг детей из «группы риска» по опухоли Вилмса обычно включает ультразвуковое и биохимическое обследование 2 раза в год и проводится до восьмилетнего возраста.

Медуллярный рак щитовидной железы. Наследственный медуллярный РЩЖ составляет около 30% всех случаев этого рака и является компонентом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2). На основе сочетания клинических признаков МЭН2 были распределены на три типа: МЭН2А, МЭН2Б и семейный медуллярный РЩЖ. Синдромы МЭН2 встречаются нечасто, однако их изучение является важным для понимания канцерогенеза медуллярного РЩЖ, ранней диагностики этого заболевания, индивидуального подхода к его лечению, профилактики и для генетического консультирования.

Этиология. Мутации в гене RET являются этиологическим фактором наследственных вариантов МЭН2. Ген RET (RE-arranged during Transfection) обнаружен в центромерном районе хромосомы 10q11.2 в 1987 г. Он состоит из 21 экзона и кодирует тирозинкиназы рецепторного типа (полипептиды, состоящие из 1072–1114 аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и/или дифференцировке клеток разных органов, включая клетки невронального гребня. Молекула RET-белка состоит из экстраклеточной части с лиганд-связывающим доменом, трансмембранного и цитоплазматического доменов с тирозинкиназной активностью. Экстраклеточный домен RET-белка содержит цистеин-обогащенную область в непосредственной близости от трансмембранного домена. Ген RET экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях нейроэндокринной дифференцировки, таких как

С-клетки щитовидной железы, предшественниках медуллярного РЩЖ и мозговом слое надпочечников. Продукты гена RET обладают конститутивной тирозинкиназной активностью и повышенной способностью к фосфорилированию. Мутации превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген, и в отличие от генов-супрессоров для развития рака достаточно мутации в одном аллеле (гетерозиготной мутации) этого протоонкогена.

Характеристика заболевания. МЭН2 являются синдромами с аутосомно-доминантным типом наследования и имеют высокую пенетрантность развития медуллярного РЩЖ. Классический синдром МЭН2А (или синдром Сиппла) ассоциируется с мультифокальным медуллярным РЩЖ, опухолью мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомой), которая встречается у 10–60% больных. В половине случаев поражаются оба надпочечника, реже наблюдается вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы, чаще всего является доброкачественной. Гиперплазия паращитовидных желез или одиночная аденома при этом синдроме диагностируется в 10–20% случаев заболевания. Медуллярный рак при МЭН2А чаще всего манифестирует первым и развивается между 5–25 годами. Этот синдром изредка сочетается с болезнью Гиршпрунга и кожным амилоидозом. Наиболее частые мутации, приводящие к развитию МЭН2А, представляют собой замену цистеина на другую аминокислоту в одном из кодонов: 609, 611, 618, 620 (экзон 10) и 634 (экзон 11) в экстраклеточном домене протоонкогена RET, которые идентифицированы более чем у 98% семей с этим синдромом.

Синдром МЭН2Б (или синдром неврином слизистых оболочек) является наиболее агрессивной формой и составляет 2–10% от всех случаев МЭН2. Симптомы те же, что и для МЭН2А, но отсутствует гиперплазия паращитовидных желез, и медуллярный РЩЖ течет более агрессивно. Этот синдром включает пороки развития скелета, невриномы конъюнктивы, слизистых оболочек губ и щек, ганглионейроматоз пищеварительного и урогенитального трактов. Такие признаки, как долихосигма, марфаноподобное телосложение и невриномы при МЭН2Б встречаются уже в первый год жизни больного. Большинство герминальных мутаций при синдроме МЭН2Б возникает *de novo*. Точковая мутация в кодоне 918 (экзон 16) обнаружена более чем в 95% семей с МЭН2Б. Эта мутация (ATG > ACG) приводит к замене метионина на треонин в цитоплазматическом тирозинкиназном домене RET-белка. Другие более редкие мутации, приводящие к изменению структуры внутриклеточного домена гена RET, локализованы в кодоне 883 (экзон 15).

При семейном медуллярном РЩЖ единственным проявлением заболевания служит медуллярный РЩЖ, как правило, двусторонний и имеющий мультицентрический характер роста. Пролиферация С-клеток щитовидной железы в рамках этого синдрома расценивается как изменение, предшествующее развитию медуллярного РЩЖ. Диагноз семейного медуллярного РЩЖ включает наличие четырех и более членов одной семьи с медуллярным РЩЖ без поражения других эндокринных органов, с разным возрастом манифе-

стации заболевания. Семейный медуллярный РЩЖ составляет 35–40% всех случаев МЭН2, и медуллярный РЩЖ при этом синдроме имеет более благоприятное течение. Герминальные мутации при семейном медуллярном РЩЖ распределены по всей длине гена и аккумулируются в кодонах 768, 790, 791 (экзон 13) и 804, 844 (экзон 14). Еще в половине случаев семейного медуллярного РЩЖ мутации локализуются в одном из кодонов экзонов 10 (кодон 618 и 620) и 15 (кодон 891), кодирующих структуру внутриклеточного домена рецептора тирозинкиназы.

Диагностика. Медико-генетическое консультирование с применением молекулярного тестирования гена RET необходимо проводить всем пациентам с выявленным медуллярным РЩЖ и невриномами слизистых оболочек для своевременной диагностики наследственной предрасположенности к МЭН2. ДНК-диагностику следует начинать с пораженного члена семьи, в случае выявления специфической мутации тестированию подвергаются все члены семьи. Выявление бессимптомных носителей RET-мутаций среди родственников является основой для формирования «групп риска» с целью выявления потенциальных больных до появления у них клинических и биохимических признаков развития медуллярного РЩЖ, а также с целью диагностики симптомов феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез. Определение уровня кальцитонина является чувствительным методом диагностики патологии С-клеток и при обследовании лиц, отобранных при генетическом скрининге, оказывается положительным в 20% случаев в возрасте 10 лет и в 50% случаев с 13 лет. Пациенты с выявленной мутацией в гене RET должны быть информированы о заболевании, методах лечения, возможностях дородовой диагностики. Важной особенностью синдромов МЭН2 является существование определенной зависимости фенотипа от генотипа, что отражается в агрессивности течения медуллярного РЩЖ, возраста его манифестации, наличии других эндокринных опухолей. Наличие генотип-фенотип корреляции стало основой для распределения типов мутации на три уровня риска и позволило составить кодон-специфический прогноз ведения пациентов. Пациенты с уровнем риска 1 (мутации в кодонах 609, 768, 790, 791, 804 и 891) имеют высокий риск развития медуллярного РЩЖ. Пациенты с уровнем риска 2 (мутации в кодонах 611, 618, 620 и 634) имеют очень высокий риск, и пациенты с уровнем риска 3 (мутации в кодонах 883 и 918) имеют самый высокий риск, как для раннего развития, так и для метастазирования медуллярного РЩЖ.

Профилактика. Методом профилактики медуллярного РЩЖ является тиреоидэктомия. Кодон-специфический прогноз позволяет давать рекомендации в отношении возраста профилактической тиреоидэктомии носителям патологической мутации. У пациентов с очень высоким уровнем риска (уровень 2) тиреоидэктомию рекомендуется проводить в возрасте до 5 лет, а для пациентов с самым высоким уровнем риска (уровень 3) тиреоидэктомию рекомендуется проводить как можно раньше (предпочтительно в первый год после рождения). Для пациентов с уровнем риска 1 для возраста профилактической хирургии имеются разные рекомендации: возраст до 5 лет, до

10 лет и проведение тиреоидэктомии на основании патологических результатов биохимического исследования уровня кальцитонина, который проводится ежегодно, начиная с 6-летнего возраста. На момент первого выявления патологических результатов пентагастринового теста уже обнаруживаются микроскопические очаги медуллярного РЩЖ примерно у половины детей. Согласно типу наследования синдромов МЭН2 вероятность развития аналогичного заболевания у потомков больных составляет 50%. Выявленная мутация в гене RET открывает возможность пренатальной диагностики носительства этой мутации у плода на ранних сроках беременности в семьях с МЭН2, что позволяет родителям планировать деторождение. В случае продолжения беременности и рождения ребенка с герминальной мутацией он включается в «группу риска» и при подтверждении диагноза разрабатывается тактика его ведения в соответствии с типом выявленной герминальной мутации.

Морфологические исследования в детской онкологии

Значение роли морфолога в онкологической клинике трудно переоценить. Особенно возросла и усложнилась она за последние годы. Развивающиеся быстрыми темпами методы молекулярной биологии, приведшие к открытию онкогенов и генов-супрессоров, потребовали интеграции результатов молекулярных исследований при постановке почти любого микроскопического диагноза. Пока, безусловно, остаются в силе традиционно используемые критерии диагностики патологической анатомии, однако, вне всякого сомнения, будущее за новым направлением в онкоморфологии, где, вероятно, на передний план выступят не структурные особенности опухолевого процесса, а экспрессия специфических генов, так называемый «молекулярный портрет» новообразованной ткани. Следует подчеркнуть, что сказанное ни в коей мере не исключает необходимости соблюдения алгоритма обработки и изучения материала в ежедневной практике патологоанатомических отделений, а, наоборот, в определенной мере усложняет требования к качеству проводимых процедур, поскольку осуществление иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований предъявляет повышенные требования к сохранности клеток и внутриклеточных компонентов — ДНК, РНК и белков.

В общих чертах патологоанатом в процессе совместной работы с клиницистом должен выяснить нозологическую специфичность процесса, определить степень зрелости опухолевой ткани и клеток, помочь в установлении распространенности болезни, выявить возможные признаки прогностического плана и параметры, на основании которых можно подобрать адекватный вид терапии, и, наконец, оценить эффект проведенного лечения — терапевтический патоморфоз.

Процесс морфологической верификации диагноза начинается с проведения биопсии. Существует неправильная установка на эту процедуру, как на

нечто очень простое и рутинное. На самом деле практика показывает, что репрезентативность полученного при биопсии материала в большинстве случаев чрезвычайно низка. При этом существует другое заблуждение, основанное на том, что большинство врачей судит о будущей информативности биопсии по размерам удаляемого участка, в то время как зачастую этот признак от размера материала не зависит. Крупные куски могут не содержать патогномоничных участков, а небольшие обрывки могут быть представлены достаточным числом диагностически достоверных клеточных структур. Поэтому проведению биопсии должен предшествовать тщательный анализ изучаемого процесса с точки зрения его возможной гетерогенности, зональности, изменения во времени и т. д. Например, при биопсировании новообразования мягких тканей с подозрением на саркому и псевдосаркоматозные заболевания всегда надо учитывать возможную зональность поражения. Следует помнить этот факт при диагностике процессов, протекающих с формированием костной ткани. При изучении биопсированного участка оссифицирующего миозита можно допустить серьезную ошибку, не зная того обстоятельства, что центральные участки этого процесса всегда содержат незрелые элементы, а в периферических происходит их созревание. Процесс интенсивного остеогенеза можно принять за остеосаркому. Также тщательно надо сравнивать биопсированные участки костных новообразований с рентгеновскими снимками этих процессов, чтобы иметь четкое представление о том, какому участку процесса биопсия принадлежит. Для правильной интерпретации характера самой опухоли необходимо помнить и об изменении структуры опухоли в течение определенного отрезка времени. В целом ряде случаев строение опухоли, наличие или отсутствие патогномоничных структур зависит от стадии морфогенеза опухоли. Например, саркома Капоши на разных стадиях имеет разную морфологию. На ранней стадии она вообще может быть неотличима от доброкачественных ангиоматозных разрастаний.

Одной из важнейших составных частей процесса морфологической диагностики является информация о клинических особенностях болезни. Несмотря на многократные обсуждения данной проблемы, клиницист в большинстве случаев ограничивается чрезвычайно краткими констатациями, такими как «опухоль нижней трети бедренной кости», «забрюшинная опухоль» и т. д. Однако кроме тщательной характеристики самой опухоли, ее топики, макроскопических особенностей роста, решающее значение имеют, особенно у детей, анамнестические данные, сведения о наличии семейных и наследственных случаев опухолевых заболеваний и других неопухолевых процессов у данного пациента. Число сложных, сочетанных синдромов, в состав которых входит та или иная опухолевая нозология, все время увеличивается, а описание этих синдромов, включающих разные уродства, нарушения формообразовательных процессов, системные поражения, к сожалению, в направлениях в патологоанатомическое отделение никогда не фигурирует. Например, даже такой простой симптом, как наличие кожных пигментированных участков

«café au lait» (кофейные пятна), сочетающийся с нейрофиброматозом, в направлении фиксируется крайне редко.

Сложности выявления, например, парнеопластических гормональных синдромов заключаются в том, что их надо тщательно искать исходя из целого ряда симптомов, о которых пациенты, особенно дети, рассказать не могут.

Весьма важным разделом морфологического исследования является срочное гистологическое исследование. Изучение замороженного материала с помощью современных методик дает возможность судить о характере процесса с достаточно высокой долей достоверности за короткий период в течение оперативного вмешательства. Однако следует отметить, что за последние годы число срочных исследований несколько снизилось во всем мире. Точнее, изменилась инфраструктура материала, подлежащего интраоперационному исследованию. Прежде всего, наблюдается отход от таких задач, как установление гистогенеза опухоли, решение вопроса о злокачественности процесса (особенно при опухолях молочной железы). На смену срочному исследованию приходит дооперационная *core*-биопсия. Зато расширилось использование замороженных срезов для установления степени распространенности процесса, проверки абластичности краев резекции и др. В любом случае, результаты этого исследования необходимо оценивать осторожно и не требовать от патолога категоричности в формулировке диагноза. Всегда надо помнить, что диагноз срочного гистологического исследования является ориентировочным диагнозом.

Определенные проблемы связаны с установлением факта наличия опухолевых клеток по линиям операционных разрезов. Совершенно недопустимо формулировать микроскопические находки фразами типа «по линии резекции имеются опухолевые клетки» и тем более на этом основании делать повторные резекции. Необходимо помнить, что возможность рецидивирования из-за нарушения абластики зависит не только от факта присутствия опухолевых клеток по линии резекции, но и от их количества. Небольшое, единичное скопление опухолевых клеток может подвергнуться элиминации в ходе репарации процесса. Считается доказанным, что опухолевые клетки в поверхностных слоях стенок полого органа (например желудка) не влияют на дальнейшее прогрессирование и рецидивы процесса, в то время как в глубоких (мышечных) слоях их наличие прогностически весьма неблагоприятно. К сожалению, не всегда патологи дискриминируют в своих ответах, где находятся опухолевые клетки — в строме органа или в просвете кровеносных или лимфатических сосудов. Основное внимание заслуживают клетки, которые находятся в тканях, вне сосудов.

Материал, полученный уже после оперативного вмешательства, является основным опорным материалом для верификации окончательного диагноза. Тем более важной, иногда неоценимой, является правильная оценка макроскопических особенностей процесса.

Сделать это следует при макроскопическом изучении, описании удаленного препарата. Необходимо, чтобы описание препарата проводили совместно патолог и клиницист. Как бы детально хирург не заполнил направление на морфологическое исследование, оно никогда не заменит его живых комментариев, которые во многом проясняют морфологу не только основные особенности процесса, но и помогают выделить то множество интересных деталей, учет которых даст возможность по-новому и глубже трактовать характер поражения органа, не говоря уже о том, что в условиях опухолевого роста топографические особенности часто нарушаются и многие анатомические детали трудно выявляемы.

Трактовка микроскопической структуры опухолей у детей практически не отличается от диагностического алгоритма, применяемого при изучении новообразований у взрослых. Безусловно, детские опухоли во многом отличаются от их аналогов у недетской популяции. Во-первых, по своей инфраструктуре. Наиболее частые опухоли у детей — это лейкозы, новообразования ЦНС, нейробластомы, опухоль Вилмса почки, саркомы. Одной из характерных черт детских опухолей является связь с эмбриональными структурами, граница между которыми порой трудно устанавливается: нефробластоматоз-нефробластома, гепатобластома, сиалобластома. Педиатрические опухоли склонны к спонтанному созреванию (нейробластома). Однако принципиальной разницы в диагностических подходах к детским и взрослым опухолям не существует.

До настоящего времени диагноз в онкоморфологии ставится по нозологическому принципу, хотя в последние годы основы этого принципиального подхода заметно пошатнулись. Разберем эту тенденцию на конкретном примере. Постановка такого диагноза, как гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) окончательно происходит на основании обнаружения мутации в области гена c-kit на длинном плече хромосомы 4 (4q12). Но эта мутация может выявляться в клетках целого ряда новообразований, начиная от лейкозов и заканчивая нейрофибромой. Тогда возникает вопрос, может ли считаться нозологически GIST самостоятельным заболеванием, если единственный патогномоничный признак находится за пределами морфологического параметра? Известно, что лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей основывается на применении таргетной терапии, назначение которой всецело зависит от наличия мутации c-kit. Таким образом, с клинических позиций предпочтительнее смешанный, морфомолекулярный, а не формально морфологический подход. Это не означает, что кончилась эра описательной традиционной морфологии. Во-первых, большинство диагнозов, именно в прикладном клинико-морфологическом аспекте, основываются на традиционно используемых дескриптивных параметрах, поэтому от них отказываться рано. Во-вторых, в настоящее время проводятся исследования с уже конкретными результатами, которые дают возможность идентифицировать эквивалентные молекулярно-генетическим находкам микроскопические признаки, которые вполне могут быть применены в ежедневной клинической деятельности. Так, удалось аппроксимировать молекулярный портрет молочной железы к ну-

ждам патоморфологических лабораторий. При изучении геномных особенностей рака молочной железы были выделены 5 типов, имеющих определенные экспрессионные профили. Установление этих разновидностей доступно пока только единичным лабораториям в мире, однако выяснилось, что с помощью более простых методов, сочетающих традиционные микроскопические параметры и ИГХ-реакции, можно выделить группы, эквивалентные подвидам молекулярного портрета рака молочной железы.

Одним из плодотворных направлений современной морфологии является изучение клеточных взаимодействий в опухоли. Это направление исходит из допущения, что клиническое поведение опухоли, ее доброкачественность или злокачественность зависят не только от характеристик самих опухолевых клеток, а от их взаимодействия с другими, на первый взгляд, неопухолевыми клеточными элементами. Это развивающееся быстрыми темпами направление о микроокружении опухолевых клеток постепенно обрастает весьма достоверными микроскопическими данными, имеющими непосредственное прикладное диагностическое и прогностическое значение. Так, уже общепризнано значение гистиоцитарных инфильтратов в пролиферирующих лейомиомах матки, как показателя малигнизации опухоли. В педиатрической онкологии наиболее перспективными с этих позиций являются поиски морфогенетических особенностей нейробластомы. Как известно, нейробластома, одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у детей, в своем морфогенезе проходит несколько фаз и может вызреть в ганглионейрому. Зависит ли эта способность к повышению дифференцировки от самих нейробластов или является результатом клеточных взаимодействий — вопрос до конца не решенный, однако все больше аргументов, свидетельствующих в пользу предположения о том, что условия и микроокружение для созревания нейробласта создают клетки Шванна, число которых нарастает по мере трансформации опухоли в сторону ганглионейромы. При кажущейся однозначности этого утверждения оно требует в клиническом аспекте иного методического диагностического подхода. Необходимо в каждом конкретном случае путем специальной окраски учитывать долю стромальных, шванновских элементов и популяции нейробластов.

До сих пор клиницисты и патологоанатомы прилагают огромные усилия для нахождения параметров, которые могли бы помочь в индивидуализации прогноза опухолевого заболевания. Пока для этой цели используется понятие о степени злокачественности опухоли — *grade* (G), введенное в онкологию A. Broders почти 100 лет назад, в 1921 г. В изначальном виде ученый выделял 4 степени злокачественности (0, 1, 2, 3) в зависимости от числового соотношения зрелых и незрелых клеток. В последующем эта принципиальная схема подверглась детализации для разных нозологических единиц, обогатилась новыми параметрами и стала включать уже новые иммуногистохимические и молекулярно-генетические показатели.

Установление степени злокачественности требует соблюдения целого ряда условий. Во-первых, ее нельзя использовать для характеристики опухо-

лей промежуточной степени злокачественности, например, для атипической фиброксантомы. Существуют злокачественные опухоли, которые не подлежат классификации по степеням, например, дедифференцированная липосаркома. Нельзя определять G после терапии, в том числе ХТ, поскольку лечение может изменить как морфологию клеток, так и митотический режим. Для установления G необходимо достаточное число срезов, поэтому следует избегать ставить G на *core*-биопсиях. Очень важным условием является также соблюдение режима фиксации. После неадекватной фиксации в опухолевой ткани могут не сохраняться митотические фигуры.

Тенденция последних лет — разрабатывать G для отдельных гистогенетических разновидностей, опухолей разных органов. Например, для сарком существуют две системы: Национального онкологического института в США и так называемая французская. Первая включает гистологический тип и подтип опухоли, локализацию, объем некротических участков, клеточный и ядерный полиморфизм, митотический индекс. Французская система состоит из 3 параметров: степени дифференцировки, митотического индекса и объема некротических участков.

Специальные системы разработаны для педиатрических опухолей. В онкопедиатрии главное — гистологический тип, а не степень дифференцировки опухолевых клеток. Например, все ботриоидные и веретеноклеточные рабдомисаркомы обладают высокой степенью зрелости, в то время как альвеолярная РМС — низкой степенью.

Специальная система предложена для нейробластомы. Самая популярная из них — классификация по Shimada. Схема включает возраст, степень дифференцировки нейробласта, наличие или отсутствие шванновской стромы (бедная или богатая стромой), нодулярный характер роста, индекс митоз-кариорексис (соотношение митотически делящихся клеток к числу клеток, подвергающихся кариорексису, рассчитанному на 5 000 клеток). Низкий индекс — меньше 100 клеток, промежуточный — 100–199 клеток, высокий индекс — 200 клеток и более. На основании указанных параметров выделяются две группы благоприятной и неблагоприятной гистологии.

Является ли показатель степени зрелости опухоли параметром, реально отражающим прогноз злокачественного процесса? В изолированном виде — нет. При прочих равных клинико-морфологических параметрах, как один из важных показателей, — да. Тем не менее следует предостеречь от переоценки значения этого показателя в прогностическом плане. Причина этого факта кроется в следующем. На заре становления онкоморфологии было введено понятие дифференцировки — термин, используемый в нормальной гистологии для обозначения процесса постепенного нарастания разницы в морфологии между камбиальными базальными и зрелыми поверхностными элементами многослойного эпителия. «Слепой» перенос указанной аналогии в патологическую анатомию породил концептуальную ошибку, поскольку в огромном большинстве случаев источник клеточного генеза опухолей неясен. Если морфолог при оценке микроскопической структуры нейробласто-

мы имеет точку отсчета и судит о степени зрелости опухолевых клеток в ряду нейробласт — ганглиозная клетка с помощью вполне апробированных параметров, то любые суждения о степени дифференцировки ряда круглоклеточных сарком носят умозрительный характер, поскольку клеточный источник этих опухолей пока не уточнен. То, на чем основывает патоморфолог свое заключение о степени дифференцировки опухоли (в данном случае саркомы), является, скорее, оценкой клеточного полиморфизма опухолевой клетки, а не реально произошедших в ней процессов созревания. С позиций современных достижений молекулярной биологии понятие о степени дифференцировки опухолевых клеток вообще лишается теоретического базиса. Считается доказанным, что любая клетка человека содержит полный набор генов. Разница между клетками состоит только в форме экспрессии этих генов, степени их метилирования. Деметилирование какого-нибудь гена и приводит к его активированию и синтезу целого ряда веществ, которые ответственны за развитие в клинике так называемых паранеопластических, эктопических синдромов. Секреция адренокортикотропного гормона в опухолях легкого, хорионического гонадотропина (ХГ) в раке желудка и т. д. Тем не менее в клинической патологии сохраняется этот параметр, хотя его прогностическая ценность весьма относительна, и группа опухолей, для которых она в реальности может быть применена, совсем незначительна. Это, скорее всего, характеристика некой внешней структурной организации опухолевой ткани, чем показатель ее биологической сущности.

Одной из важнейших задач, выполняемых патологоанатомом в онкологической клинике, является оценка проведенного лечения, установление лечебного патоморфоза. Мнение о целесообразности и информативности получаемых при этом результатов чрезвычайно разнится, вплоть до полного отрицания значения этого параметра. Попытаемся разобрать проблемы, связанные с этой процедурой. Первое, что следует помнить как клиницисту, так и патологу, — это то, что лекарственный патоморфоз определяется в той части опухоли, которая осталась после терапии. Нередко патолог не видит никаких существенных изменений в опухолевой ткани после лечения, а клиницист доказывает, что опухоль в процессе лечения сократилась вдвое. Дело в том, что, во-первых, объем опухоли сокращается за счет резорбции реактивно-воспалительных явлений в опухоли, а во-вторых, если в процессе отмирания опухолевых клеток происходит их своевременная и быстрая элиминация за счет активности фагоцитирующих элементов, то, естественно, учитывать их количество невозможно. Таким образом, степень терапевтического патоморфоза — это степень вторичных изменений в персистирующих структурах опухоли. Предложены самые разнообразные градации посттерапевтических изменений. Обычно они делятся на 3–4 степени. Высшая, четвертая, степень патоморфоза — это полное исчезновение опухоли на фоне воспалительно-резорбтивных изменений. В подобных случаях следует обязательно подтверждать диагноз предшествующей терапии биопсией. Также относительным понятием является патоморфоз первой степени. Дистрофические и незначительные некробиоти-

ческие изменения, составляющие понятие первой степени патоморфоза, трудно отдифференцировать от неспецифических, спонтанно происходящих регрессивных явлений в опухолевой ткани. По существу, наиболее достоверными являются признаки второй и третьей степени. Вторая степень патоморфоза — это частичное исчезновение паренхимы опухоли, а при третьей степени обнаруживаются небольшие группы опухолевых клеток с выраженной воспалительно-фиброзной реакцией организма.

Принципиальным недостатком критериев терапевтического патоморфоза является невозможность уловить и регистрировать тонкие изменения на субклеточном уровне, невидимые в микроскопе, поскольку многие химиотерапевтические вещества влияют на такие ультраструктурные признаки, как конфигурация ДНК, синтез РНК и т. д. Возможно, что те грубые вторичные изменения, на которые мы опираемся при определении степени патоморфоза, не охватывают всего спектра структурных изменений, наступающих под влиянием лечения. Тот факт, что воздействие на опухолевые клетки не ограничивается только деструктивными изменениями, а может проявляться изменением определенных функций клеток, хорошо демонстрируется при применении прогестинов в процессе лечения рака эндометрия. Чувствительные опухолевые клетки начинают гиперпродукцию слизи, подвергаются эпидермизации и т. д. Необходимость других подходов к оценке терапевтического патоморфоза совершенно очевидна, особенно в связи с введением в онкологическую клинику таргетных препаратов, влияющих на еще более глубинные и тонкие регуляторные механизмы роста и деления клеток.

Огромным шагом вперед в морфологической диагностике опухолей явилось введение в патологическую анатомию методов иммуногистохимического (ИГХ) исследования, широкое внедрение которых стало возможным после разработки метода гибридом и наступило с начала 1980-х гг.

ИГХ-исследование основывается на принципе визуализации антигенов с помощью соответствующих антител, меченных ферментами. В нашей стране обычно используются антитела, меченные пероксидазой. Нанесенное на срезы антитело связывается с антигеном и, при последующей обработке хромогеном (диаминобензидином), который вступает в реакцию с ферментной частью полученного комплекса, образуется окрашенный продукт (в данном случае коричневого цвета). По интенсивности окраски этого продукта можно судить о количестве искомого антигена и, самое главное, о его точной локализации в клетке.

Число антигенов, визуализируемых с помощью ИГХ-исследования, огромно. Применение специфических антител дает возможность открыть в клетке элементы цитоскелета (виментин, десмин, разновидности актина), продукты секреции (меланин, гормоны), компоненты мембраны и огромную группу веществ, маркеров дифференцировки — кластеров дифференцировки (CD), характерных для целых линий клеток, особенно важных для идентификации элементов гемопоэтической направленности — диагностики разновидностей лимфом, для их иммунофенотипирования.

ИГХ-исследование стало чрезвычайно популярным и результативным. Однако одновременно наметилась тенденция, которая заключается в некоторой переоценке его значения. Причины, которые часто не учитываются при интерпретации результатов ИГХ-исследования, следующие.

1. ИГХ-реакции в подавляющем большинстве случаев проводятся на материале, который прошел фиксацию, заливку в парафин. Антигенные структуры, которые должны вступить в реакцию со специфическими антителами, в результате вышеуказанной процедуры видоизменяются и нуждаются в дальнейшем восстановлении. С этой целью материал, препараты со срезами, дополнительно обрабатываются (в микроволновой печи, в специальных растворах, при определенной высокой температуре и т. д.), после чего они становятся пригодными для дальнейшего изучения. На данном этапе подготовки срезов можно допустить ошибку — недоработать, передержать срезы, разрушить эпитопы (локусы, вступающие в реакцию) и исказить результаты реакции, т. е. получить ложноотрицательные результаты.
2. Не все эпитопы строго и высокоспецифичны. Неспецифичные положительные реакции при ИГХ-исследовании обычны. Требуется обязательное введение в реакционную систему контрольных срезов, как положительного, так и отрицательного.
3. Наиболее важная причина ошибочных заключений кроется в абсолютизации целого ряда маркеров, выявляемых при ИГХ-исследовании. Дело в том, что за определенным антигеном, открытым в клетках определенной направленности дифференцировки, часто закрепляется ярлык маркера именно этой дифференцировки. По мере же расширения спектра применения этих антител выясняется, что этот же антиген присутствует в тканях иного гистогенеза, иногда совершенно неродственного, что затрудняет трактовку и установление тканевого и клеточного источника опухоли и приводит иногда к диагностическим ошибкам. Например, HMB-45 — антиген, считавшийся строго специфичным для меланомы, стали выявлять в ряде опухолей почек и печени. Вначале без всякого основания эти опухоли стали диагностировать как меланомы. Только после анализа большого числа наблюдений выяснилось, что все эти новообразования гистологически принадлежали к четко очерченной группе — ангиомиолипоме. В настоящее время уже стало рутинным выявлять признаки синтеза меланина в определенных клетках этой нозологии, что никак не дает основания расценить их как меланому. Бывает и другая ситуация. Какой-нибудь антиген вначале предлагается как специфичный маркер той или иной дифференцировки. Наиболее типичный пример — мезотелиома и ее маркеры. По мере изучения материала других локализаций, опухолей другого гистогенеза выявляется, что данный антиген (скажем, кальретинин) содержится и в клетках рака молочной железы и легкого.

Это не значит, что надо отказаться от ИГХ-исследования. Во-первых, следует интерпретировать полученные результаты не формально, а в контексте клинических, общеморфологических данных. Во-вторых, всячески следует стремиться ставить ИГХ-реакции в виде широкой панели антигенов, ко-

торые, в определенной мере, выполняют функцию контроля по отношению друг к другу, и дополнять, в ряде случаев, биохимическими исследованиями крови. Например, при сомнительных ИГХ-результатах на хромогранин, альфа-фетопротеин (АФП) и ХГ очень желательно определить эти вещества и в периферической крови.

Важнейшим завоеванием современной онкоморфологии явилось внедрение в ежедневную практику методов молекулярно-генетических исследований. Прежде всего это относится к реакции флуоресцентной *in situ* гибридизации — FISH (fluorescent *in situ* hybridization) реакции.

Как видно из названия, метод основывается на трех принципиальных положениях. Для проведения реакции должно произойти связывание (гибридизация) флуоресцирующей специфической пробы в условиях фиксированного (*in situ*) субстрата — это цитогенетическая техника, которая используется для детекции и локализации присутствия или отсутствия специфических ДНК-последовательностей на хромосомах. Для этого метода используются флуоресцентные пробы, которые связываются только с теми участками хромосом, к которым у них имеется высокой степени общность последовательностей. Установление факта наличия или отсутствия связывания пробы с хромосомным участком происходит во флуоресцентном микроскопе.

Фабричным или лабораторным методом готовится проба, содержащая нужную последовательность нуклеотидов, и метится флуоресцентными красителями. Исследуемый материал, содержащий ДНК, подвергается обработке для частичного разрушения ее молекулы с целью разрыва двухцепочечной структуры и, тем самым, облегчения доступа к искомому участку гена. Пробу и исследуемый материал выдерживают при определенной температуре (обычно 37°) несколько часов (ночь). За этот период проба должна связаться с ДНК — гибридизоваться. После этого излишек пробы отмывают и препарат изучают во флуоресцентном микроскопе, снабженном набором фильтров, сконструированных с учетом волн возбуждения и поглощения, характерных для тех флуоресцентных красителей, которые имеются в пробах.

При кажущейся простоте эта методика чрезвычайно сложна и требует очень детальной отработки всех компонентов и стадий подготовки материала.

Стекла, на которых прикреплены срезы, мазки и т. д., для реакции должны быть тонкими и, самое главное, очень тщательно промытыми детергентами и храниться так, чтобы на них не оседала пыль. Последняя может содержать микробы, которые неспецифически поглощают красители и вызывают неустранимые фоновые свечения. Лучше хранить их в спирту (метиловом) и доставать по мере надобности.

Материалом для FISH-реакции служат парафиновые срезы тканей, мазки и отпечатки, в том числе мазки и осадки центрифугатов всевозможных жидкостей — моча, асцит, спинномозговая и амниотическая жидкости, сперма и др.

FISH-реакция используется и для изучения структуры РНК, а также гетерологического чужеродного материала для человека — ДНК- и РНК-вирусов (Эпштайн—Барр, папилломатоза человека и др.).

Для проведения качественной реакции необходимо иметь четкие сведения о фиксации материала. Частицы тканей, фиксированных формалином, вполне пригодны для этих целей, но следует помнить, что длительность формалиновой фиксации отрицательно влияет на результаты реакции, однако и из длительно фиксированных тканей тоже можно получить убедительные результаты, главное знать об этом. Зная о том, сколько примерно фиксировали ткани в формалине, можно соответствующим образом изменить режим демаскировки.

FISH-реакция дает возможность регистрировать изменения в молекуле ДНК, произошедшие в результате увеличения копийности гена — амплификации, потери гена — делеции, изменения числа хромосом, а также качественные изменения — перемещения локусов генов как в пределах одной и той же хромосомы (инверсии), так и между двумя хромосомами — транслокации.

Кроме традиционных, уже описанных методик реакции, как в исследовательскую, так и в диагностическую жизнь внедряются и новые специальные методические наработки и целые направления по изучению и диагностике геномных нарушений. Из этих направлений следует отметить следующие.

Сравнительная геномная гибридизация. Этот метод позволяет провести своего рода скрининг всего генома без предварительного знания, в каких участках могут быть нарушения. Его огромным достоинством является отсутствие необходимости получения метафазных хромосом исследуемой ткани и клеток, достаточно иметь ДНК исследуемого материала.

Для проведения сравнительной геномной гибридизации получают ДНК из клеток определенной ткани и метят любым флуоресцентным красителем. Параллельно производят мечение нормальной ДНК. Многие предпочитают для этой цели брать ДНК из клеток крови того же больного. Отдельно следует приготовить метафазные пластинки с нормальными хромосомами, а дальше ДНК гибридизуют на этих хромосомах. Сравнение интенсивности сигнала флуоресценции позволяет судить об изменении в геноме исследуемой ДНК. Обычно метод дает хороший результат, если очаг перестройки генома не меньше 5–10 Мб оснований. Анализ результатов следует проводить в эпифлуоресцентном микроскопе с обязательным использованием специальной компьютерной программы. Метод очень тонкий, требует хорошо подготовленных хромосомных препаратов без накладывания и перекрытия хромосомами друг друга.

Применение FISH-реакции при отдельных опухолевых заболеваниях у детей

Хронический миелолейкоз (ХМЛ). Это первое опухолевое злокачественное заболевание человека, связь которого с цитогенетическим на-

рушением была доказана убедительно. В 1960 г. два ученых из США P. Nowell и D. Hungerford открыли наличие у больных с ХМЛ специфической хромосомы, названной по месту проводимых исследований — филадельфийской хромосомой (Ph). В настоящее время установлено, что генез филадельфийской хромосомы связан с транслокацией, происходящей между 9-й и 22-й хромосомой. При реципрокной транслокации на 22-й хромосоме формируется новый ген, кодирующий белок, обладающий тирозинкиназной активностью и определяющий злокачественность процесса. Идентификация этого слитного гена является задачей реакции и входит в состав рутинных наборов диагностики ХМЛ. При этом важное значение приобрел не только качественный, но и количественный учет ядер с транслокацией t(9;22)(q34;q11), поскольку динамика числа таких ядер используется для оценки эффективности терапии, а также для раннего выявления рецидива болезни (молекулярный рецидив).

Эту реакцию можно ставить на мазках крови, на пунктатах костного мозга и даже (редко) на срезах. Поиски можно вести как на интерфазных ядрах, так и метафазных пластинках. Обычно в лабораторию доставляют пунктаты костного мозга.

Nmyc (MYCN). Nmyc является представителем семейства генов myc (myelocytomatosis viral related oncogene) и кодирует локализующийся в ядре белок, относящийся к транскрипционному фактору. Находится этот ген на коротком плече второй хромосомы (2p24.1).

Особое значение он приобрел после того, как в работах M. Schwab'a, H.E. Warmus'a и J.M. Bishop'a была выявлена роль продукта этого гена в прогнозе нейробластомы. Ген MYCN амплифицирован примерно в 20–25% нейробластом, чаще на поздних стадиях, и является прогностически неблагоприятным фактором, обусловливающим химиорезистентность опухолевых клеток.

До сих пор нет четких количественных параметров для оценки степени амплификации гена Nmyc. Вначале выделяли амплификацию низкой и высокой степени, принимая за амплификацию наличие даже трех лишних копий гена. В настоящее время склоняются к числу 10 (при 2 центромерных сигналах), но, на наш взгляд, в амплифицированном состоянии сигналов должно быть еще больше.

Небольшое число копий гена Nmyc может быть не связано с амплификацией этого гена. Во-первых, иногда формируются изохромосомы 2p, а во-вторых, происходят несбалансированные транслокации короткого плеча второй хромосомы.

Несколько моментов, которые должны быть учтены специалистом, проводящим FISH-реакцию при нейробластоме.

1. Ганглионейрома не сопровождается амплификацией гена Nmyc, поэтому не является объектом изучения, хотя некоторые клиницисты по незнанию настаивают на этом.

2. Очень осторожно надо оценивать результаты исследования ганглионейробластомы. Микроскопическая структура этого варианта чрезвычайно пестрая и требует детального изучения каждого случая на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Регистрировать сигналы следует в мелких округлых ядрах незрелых клеток. Более крупные клетки, созревающие в ганглиоциты, проходят стадию полиплоидизации и без строгого учета числа центромерных сигналов могут быть ошибочно расценены как клеточные элементы с амплификацией гена Nmyc.
3. В случае динамического наблюдения за больными желательно провести FISH-реакцию на материале, полученном на разных этапах лечения пациента — рецидивах, метастазах. Анализ состояния гена Nmyc в динамике позволяет более объективно оценить прогностическое значение этого фактора, что, самое главное, должно производиться в контексте всей микроскопической картины болезни на конкретном ее этапе. Имеются наблюдения, когда различалось число копий гена Nmyc в рецидивных опухолях и метастазах по сравнению с первичным очагом болезни.

В клиническом аспекте следует также помнить, что не всегда степень амплификации (вплоть до ее отсутствия) коррелирует с прогнозом. Во многом такие расхождения обусловлены степенью экспрессии гена на уровне РНК или белка.

Для установления прогноза при нейробластоме используется и другая реакция, выявляющая делецию короткого плеча 1-й хромосомы (1p36). Результат этой делеции прогностически весьма неблагоприятен, поскольку предположительно связан с потерей пока не идентифицированного гена-супрессора, локализующегося в этом участке.

На тканевых срезах результаты не очень демонстративны (нужно сосчитать большое число не перекрывающих друг друга ядер). В тех случаях, когда это возможно, лучше проводить реакцию на мазках-отпечатках. Особое значение придают результатам этой реакции для предсказания рецидивов опухоли.

Проба на увеличение числа копий 17q, также характерного для нейробластомы, на практике применяется редко.

Транслокации при саркомах мягких тканей

Синовиальная саркома — одна из часто встречающихся мягкотканных опухолей человека. Название этого новообразования является чисто историческим, поскольку связь опухоли с синовиальной оболочкой в настоящее время окончательно отвергнута. Более того, синовиальная саркома — единственная опухоль, нозологическая спецификация которой про-

исходит с учетом генетических нарушений, в частности специфической транслокации между 18-й и женской половой хромосомой t (X;18)(p11;q11).

При синовиальной саркоме в транслокации участвуют ген SYT, локализующийся на длинном плече 18-й хромосомы, и гены SSX1 (варианты SSX2, SSX4), являющиеся представителями семейства генов, находящиеся на X хромосоме и отличающиеся друг от друга точкой разрыва. Слитный химерный ген, формирующийся при транслокации, кодирует белок, являющийся регулятором транскрипции, который активирует протоонкогены или ингибирует супрессоры. Клинико-биологические свойства синовиальной саркомы определяются продуктом новообразованного химерного гена. Доказано, что морфологический вариант синовиальной саркомы зависит от варианта гена SSX, участвующего в транслокации. При наличии в слитном гене SSX1 опухоль обычно имеет бифазное строение. В монофазной опухоли возможны любые варианты гена SSX. Транслокация встречается в 90% случаев. В крупных лабораториях для диагностики синовиальной саркомы используют метод RT-PCR, что значительно повышает точность диагностики.

Саркома Юинга (СЮ) является мелкоклеточной круглоклеточной саркомой, входящей, совместно с ПНЭО, круглоклеточной десмопластической опухолью и другими опухолями, в семейство СЮ. Для всех указанных новообразований характерна транслокация t(11;22)(q24;q12), встречающаяся в 85% случаев. При этой транслокации происходит слияние гена EWS, локализующегося на 22-й хромосоме, с геном FLI1, находящегося на 11-й хромосоме. Эта транслокация реципрокная, и дериватный ген может формироваться на обеих хромосомах. Белок, кодируемый дериватным геном, имеет множество функций, хотя основная заключается в активации транскрипционной активности. Следует отметить, что ген EWS транслоцируется в 90% случаев с FLI1, но в остальных случаях может поменяться местами и с другими генами, например ERG, ETV1, FEV, E1AF.

Проба на эту транслокацию чрезвычайно точна и чувствительна. Реакцию можно ставить на срезах, на мазках, достаточно даже иметь в мазке пару десятков клеток.

Иногда в ядрах, наряду с типичной картиной транслокации, можно увидеть большое число оранжевых сигналов. Это — амплифицированные участки проксимального отдела гена EWS. Данная амплификация придает своеобразие как клинической симптоматике, так и чувствительности СЮ к ХТ. Эти опухоли резистентны к классическим химиотерапевтическим схемам и требуют более энергичной терапии. Часто их рентгенологическая семиотика лишена типичных проявлений в виде луковичного периостоза и больше похожа на метастатическое поражение кости. Наличие указанной амплификации необходимо обязательно отметить в ответе патолога.

FISH и герминогенные опухоли. Чрезвычайно своеобразным признаком, ассоциированным с герминогенными опухолями детей, является патоло-

гия хромосомы 12. Нарушения этой хромосомы при герминогенных опухолях носят двоякий характер. Могут формироваться изохромосомы 12, с удвоением короткого плеча и одновременной потерей длинного плеча (i12p), возможна также амплификация генетического материала короткого плеча этой хромосомы. Первоначально считалось, что наличие этих нарушений свидетельствует о высокой степени злокачественности герминогенных опухолей, например, повышенной склонности к метастазированию семиномы или дисгерминомы. Большую диагностическую ценность имеет обнаружение названных нарушений в ткани яичка в структурах подозрительных на рак *in situ* яичек. В последнее время делаются попытки использования выявления нарушений на 12-й хромосоме для дифференциальной диагностики герминогенных и негерминогенных опухолей. Тем не менее эта проба пока еще не вошла в ежедневную клиническую практику. Причин этому несколько. Во-первых, клиницисты не очень хорошо знакомы с данными цитогенетическими нарушениями. Во-вторых, коммерческая проба признается не всеми специалистами, а предпочтение отдается синтезированным в лаборатории пробам, что затрудняет последующее стандартизированное сравнение результатов, и, наконец, клинический аспект разницы двух феноменов — формирования изохромосомы 12p и амплификации генетического материала на коротком плече этой хромосомы не до конца ясен. По состоянию вопроса на текущий момент считается, что изначально наступает амплификация генетического материала на коротком плече хромосомы 12, позже теряется длинное плечо и удваивается короткое плечо. Таким образом, оба процесса являются как бы звеньями одной и той же цепи. Действительно, во многих герминогенных опухолях, например, в семиноме у одного и того же индивидуума, выявляются оба типа нарушений.

Использование этой пробы кажется перспективным, однако требуется накопление определенного числа клинических наблюдений с последующим анализом отделенных результатов лечения этих больных. Следует помнить также о том, что эта проба используется для диагностики врожденной патологии у детей с синдромом Pallister—Killian'a (тетрасомии 12-й хромосомы с формированием изохромосомы 12p).

Диагностика пола необходима не только для характеристики пограничных состояний у больных с герминогенными новообразованиями гонад. В последнее время появилась проба на участок SRY (sex determining region) на Y-хромосоме. Этот участок содержит ген, кодирующий материал, отвечающий за развитие мужского организма. Изучение этого участка является перспективным для анализа тех новообразований полового тяжа, в которых степень и направленность дифференцировки опухолевых клеток на уровне световой микроскопии не ясна. Пробы на половые хромосомы можно использовать и для точной характеристики клона трансплантированных клеток костного мозга (при разнополом доноре и реципиенте).

В заключение следует отметить, что морфологическая диагностика опухолей — чрезвычайно сложный и ответственный процесс, успешная

реализация которого возможна не только с применением широкого спектра классических и современных методик, но и тесным поэтапным контактом патологоанатома и клинициста, при котором происходит как взаимное обогащение необходимой информацией, так и контроль оценки получаемых результатов.

Глава 4 Диагностика опухолей

Паранеопластические синдромы

Паранеопластический синдром (ПНС) — это разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Термин ПНС был введен в 1948 г. Эти клинико-лабораторные проявления обусловлены не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ. В патогенезе развития ПНС имеют значение реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Именно такой механизм имеет место при развитии на фоне некоторых опухолей клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений. Другой патогенетический механизм ПНС — эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадку, эритроцитоз и др.). Первичная опухоль секретирует вещества, такие как гормоны, протеины, факторы роста, цитокины и антитела, которые рассматриваются как медиаторы. Эти медиаторы воздействуют на отдаленные органы, обозначающиеся как органы мишени. Медиаторы взаимодействуют с соответствующими клетками тела. Это приводит к патологическому повышению активности клеток, функционирующих в норме. На-

пример, рак легкого может вызвать ПНС — эктопический кушингоидный синдром, который является результатом патологического функционирования шишковидной железы. В данном примере рак легкого является первичной опухолью, а шишковидная железа — органом-мишенью. Эктопический кушингоидный синдром — следствие гиперпродукции медиатора адренокортикотропного гормона.

Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. В одних случаях ПНС предшествуют местным симптомам опухоли, в других — появляются одновременно с ними и, наконец, могут возникать уже после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбофлебиты) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Опухоли различных локализаций иногда задолго до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактующимися как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т. д. Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой — к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли. В результате больной не получает адекватной терапии, что, в свою очередь, нередко ухудшает и без того серьезный прогноз. Около 15% больных имеют ПНС при начальной постановке диагноза опухолевого заболевания. Свыше 50% больных могут развить ПНС во время течения онкологического процесса. В большинстве случаев ПНС появляется на поздних стадиях заболевания. Некоторые ПНС могут предполагать метастазирование опухоли или ее распространение. Наличие ПНС может быть единственным указанием на то, что у больного имеется опухоль или рецидив заболевания. Обычно наличие ПНС ассоциируется с плохим прогнозом. ПНС трудно диагностировать, и часто имеются ошибки дифференциальной диагностики. Регрессия проявлений ПНС кореллирует с чувствительностью опухоли на лечение. Другими словами, если ПНС регрессирует, то и опухоль, как правило, отвечает на лечение.

ПНС может развиваться как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях. Многие синдромы, относящиеся к паранеопластическим, встречаются и при неопухолевых заболеваниях. Например, наиболее известный ПНС из группы обменно-эндокринных нарушений — гипертрофическая остеоартропатия с изменениями пальцев верхних и нижних конечностей в виде барабанных палочек — описан при мезотелиоме плевры (57% случаев), раке легкого (5–23% случаев), ЛХ, встречается часто и при хронических неспецифических заболеваниях легких, врожденных пороках сердца, циррозах печени и др. Сравнительно высокая частота ПНС при некоторых опухолях позволяет говорить об их нозологической специфичности. Например, только мелкоклеточный гистологический вариант рака легкого сопровождается в ряде случаев гиперкальциемией и развитием гинекомастии; гиперкаль-

циемия более характерна для миеломной болезни, чем для других лейкозов; аутоиммунная гемолитическая анемия часто встречается при хроническом лимфолейкозе и лимфосаркоме, нефротический синдром (вследствие амилоидоза или гломерулонефрита) — при ЛХ, черный акантоз — при раке желудка. Можно говорить о некоторой «привязанности» отдельных ПНС к опухолям определенной локализации и морфологического состава (гипертрофическая остеоартропатия при овсяноклеточном раке легкого, гиперкальциемия при миеломной болезни и т. д.). Однако строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует. Кроме того, многие клинико-лабораторные признаки, рассматриваемые в рамках ПНС, встречаются при неопухолевых заболеваниях (гипертрофическая остеоартропатия при нагноительных заболеваниях легких, узловая эритема при саркоидозе и т. д.) или как самостоятельные заболевания и синдромы (аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Кушинга и др.). Следует отметить, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловая эритема, мигрирующие тромбофлебиты). В то же время ПНС могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, ХТ) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазировании. Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли. При всем разнообразии характера и выраженности клинико-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются некоторые общие признаки и закономерности ПНС:

- патогенетические механизмы;
- развитие при злокачественных опухолях;
- неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
- резистентность к проводимой терапии;
- исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

ПНС наиболее часто встречаются при опухолях, характерных для взрослых пациентов, наблюдаются при любом типе злокачественной опухоли, но существуют типы злокачественных опухолей, при которых ПНС наиболее часты. Это мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак гортани и ряд других. В соответствующих руководствах по онкологии они подробно освещены.

За исключением опухоли Вилмса и нейробластомы ПНС обычно не встречаются при злокачественных опухолях детского возраста. Относительно редко, но возможно развитие ПНС при ЛХ, особенно у больных в препубер-

татном и пубертатном возрасте, больных с медуллярной формой РЩЖ, некоторыми видами сарком мягких тканей.

Наиболее рациональна и практически оправдана группировка всех ПНС, основанная на ведущих клинико-лабораторных признаках, отражающих поражение соответствующих органов и систем (органно-системный принцип). С учетом этого принято различать следующие варианты ПНС: эндокринные/метаболические; неврологические; дерматологические; почечные; гематологические и др.

Эндокринные/метаболические. Разнообразные эндокринные расстройства, относящиеся к ПНС, объясняют секрецией опухолевыми клетками полипептидов, сходных по фармакологическому эффекту с действием некоторых гормонов. Среди эндокринных/метаболических симптомов ПНС имеет значение гипокальциемия (при медуллярном РЩЖ). Симптоматика развивается редко. У некоторых больных может развиваться повышение нервно-мышечной возбудимости и тетания в виде симптома Труссо (судороги мышц кисти через 2–3 минуты после пережатия плеча жгутом) и симптома Хвостека (судорога лицевых мышц при постукивании в месте выхода лицевого нерва перед наружным слуховым проходом). Секреция гонадотропного гормона при гепатобластомах, опухолях яичка, яичников. Гиперурикемия нередко наблюдается при остром лейкозе и гематосаркомах, гипоурикемия — при ЛХ. На фоне эффективного лечения основного заболевания и улучшения состояния больных отмечают улучшение показателей метаболизма мочевой кислоты. Полагают, что развитие гипоурикемии обусловлено выделением опухолью метаболитов, вызывающих усиленную секрецию почечными канальцами мочевой кислоты.

Гематологические ПНС. Встречаются довольно часто и обусловлены опосредованным влиянием опухоли на гемопоэз. Этиология этих синдромов до конца не ясна. Эритроцитоз обусловлен повышением уровня эритропоэтина при гепатоме, опухоли Вилмса, опухолях мозжечка, надпочечника. При опухолях коркового слоя надпочечника, вирилизирующих опухолях яичников могут образовываться андрогены и простогландины, усиливающие эффект эритропоэтина. Опухолево-опосредованный эритроцитоз, как правило, выражен незначительно и не требует лечения. Анемия — наиболее частый синдром. Нормохромная нормоцитарная анемия проявляется низким уровнем железа в сыворотке крови, нормальным или повышенным уровнем ферритина, сохранным депо железа и низким уровнем эритропоэтина в сыворотке крови. Снижение концентрации эритропоэтина обусловлено действием продуцируемых опухолью цитокинов: ИЛ-1, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста. Особенно часто это наблюдается при злокачественных лимфомах. Аутоиммунные гемолитические анемии при В-клеточных лимфоидных опухолях обусловлены иммунорегуляторными нарушениями. В диагностике этого синдрома имеет значение рост ретикулоцитов, снижение гемоглобина и повышение ЛДГ. Микроангиопатическая гемолитическая анемия — фрагментация эритроцитов. При метастатическом распростра-

нении опухоли сочетается с развитием диссеменированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которое обусловлено фрагментацией эритроцитов на нитях фибрина. Паранеопластический гранулоцитоз развивается при ЛХ, также возможен при меланоме и характеризуется увеличением числа зрелых нейтрофилов за счет продуцируемых опухолью факторов роста ИЛ-3, ИЛ-1. Гранулоцитопения развивается за счет образования антител к гранулоцитам, реже за счет индукции опухолью веществ, подавляющих гранулоцитопоэз путем взаимодействия с факторами роста. Наблюдается этот синдром при ЛХ. Эозинофилия и базофилия: при болезни Ходжкина за счет продуцируемых опухолью факторов роста, ИЛ-3 и ИЛ-5 происходит стимуляция образования эозинофилов. При высокой эозинофилии развиваются соответствующие клинические проявления, в редких случаях — узелковая инфильтрация легких, проявляющаяся упорным кашлем, лихорадкой. При миелопролиферативных заболеваниях развивается базофилия, как правило протекающая без клинической симптоматики. Тромбоцитоз развивается за счет избыточной продукции тромбопоэтина при гемобластозах, как правило, не сопровождается тромбозами и не требует лечения. Паранеопластическая тромбоцитопения при гемобластозах характеризуется петехиями, экхимозами, кровотечениями при нормальном или повышенном числе мегакариоцитов в костном мозге.

Гастроинтестецциальные ПНС. Анорексия и кахексия. Наиболее часто встречаемый при опухолях ПНС. Обусловлен усиленной продукцией опухолью различных факторов (факторов некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-1, интерферон гамма и др.), преобладающих над продукцией факторов, ингибирующих кахексию (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.).

Почечные ПНС. Клубочковые поражения. Чаще всего как ПНС при ЛХ развивается мембранозный тип гломерулонефрита. Степень протеинурии при этом коррелирует с активностью опухолевого процесса. Патогенез этого синдрома аутоиммунный с образованием комплексов.

Дерматологические ПНС очень разнообразны и при опухолях у детей включают преходящие эритемы (при гемобластозах, медуллярном РЩЖ) за счет секреции опухолью вазоактивных пептидов, таких как серотонин; синдром Свита (клинически проявляется лихорадкой, нейтропенией и выступающими над кожей болезненными эритематозными бляшками на коже верхней половины тела) обусловлен гиперсенсибилизацией; паранеопластическая пузырчатка за счет образования антител к десмосомальным элементам; приобретенный ихтиоз.

Неврологические/нервномышечные ПНС. Наиболее часто при опухолях у детей в качестве ПНС описывают неврологические. ПНС обусловлены перекрестным противоопухолевым иммунитетом с поражением нормальной нервной ткани. При нейробластоме, реже ЛХ, развивается миоклонус. Диагноз устанавливают на основании обнаружения антител анти-Hu и анти-Ri. При тимомах развивается тяжелая миастения. При этом диагностируют антитела к ацетилхолиновым рецепторам. При меланоме, раке носоглотки,

лимфомах развивается ПНС — дерматомиозит/полимиозит, обусловленный аутоиммунным поражением сосудов и формированием микроангиопатии. При ЛХ возможно развитие ПНС с мышечной ригидностью. ПНС обусловлен нарушением нервно-мышечной передачи в результате выработки антител к амфифизину, синаптическому белку и др.

Наконец, в качестве ПНС рассматривают развитие лихорадки у онкологических больных за счет продукции опухолью цитокинов — ИЛ-1, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и интерферона. Описаны ПНС, в развитии которых имеют значение как нарушения иммунологической реактивности, так и местные изменения, связанные с опухолевым ростом. К таким ПНС относят перикардит, развивающийся иногда при ЛХ и других гематосаркомах без специфического поражения перикарда; спру-подобную стеаторею (целиакию), встречающуюся при гематосаркомах и проявляющуюся «жирными» поносами и приступообразными болями в животе.

Диагностика лимфом у детей

Современная классификация ВОЗ (2008) опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей предполагает комплексную диагностику лимфом с учетом клинических данных, морфологической картины, молекулярно-генетических характеристик, иммунофенотипа опухоли с сопоставлением выявленных иммунологических признаков с постулируемым неопухолевым аналогом. Лимфомы включают ЛХ, составляющую около 30% от всех лимфом, и НХЛ.

Лимфома Ходжкина

В течение последних 10 лет в результате проведенных высокотехнологичных молекулярных исследований установлено, что лимфогранулематоз/болезнь Ходжкина является В-клеточной клональной пролиферацией с признаками фолликулярной стадии В-клеточной дифференцировки. В классификациях ВОЗ опухолей гематопоэтической и лимфоидной тканей (2001, 2008) вместо термина «лимфогранулематоз», «болезнь Ходжкина» введен термин «лимфома Ходжкина», имеющий патобиологическое обоснование. Среди ЛХ выделяют нодулярное лимфоидное преобладание и классическую ЛХ, включающую 4 гистологических варианта, объединенных единым иммунофенотипом опухолевых клеток: классический вариант, богатый лимфоцитами; нодулярный склероз; смешанно-клеточный вариант; лимфоидное истощение. Таким образом, лимфоидное преобладание ЛХ подразумевает дифференциальную диагностику между нодулярным лимфоидным преобладанием и классическим вариантом, богатым лимфоцитами. При рецидивах ЛХ с выполнением повторных биопсий гистологический вариант ЛХ, как пра-

вило, сохраняется; лишь в некоторых случаях при смешанно-клеточном варианте у детей при рецидиве заболевания диагностирован нодулярный склероз.

ЛХ имеет бимодальное возрастное распределение. Первый возрастной пик формируют дети, подростки, молодые взрослые. Второй пик обусловлен заболеваемостью в старшей возрастной группе > 50–60 лет. В возрасте до 15 лет среди заболевших ЛХ преобладают мальчики. В отличие от взрослых ЛХ отличается у детей спектром гистологических вариантов: в возрасте до 15 лет преобладает смешанно-клеточный вариант — 35%. Нодулярный склероз (NS I и II типа) у детей по частоте составляет 45%. При первичном массивном поражении средостения диагностируется, в основном, нодулярный склероз. У детей и подростков значительно чаще по сравнению с взрослой возрастной категорией пациентов встречается нодулярное лимфоидное преобладание — 10–20%, медиана возраста составляет 11 лет. Классический вариант, богатый лимфоцитами, и вариант с лимфоидным истощением у детей встречаются крайне редко. В подростковом возрасте преобладает нодулярный склероз, составляюший до 70–80% наблюдений.

У детей смешанно-клеточный вариант ЛХ ассоциирован в большинстве случаев с EBV-инфекцией (II тип латентности, экспрессия белков EBNA1, LMP1, LMP2, EBER), что объясняют низким социально-экономическим статусом семей в развивающихся странах, ранней EBV-инфицированностью детей в крупных коллективах.

Установлено, что опухолевая клетка при ЛХ возникает на преапоптотической стадии В-клеточной фолликулярной дифференцировки. В отличие от клеток Березовского—Штернберга при классической ЛХ, имеющих признаки дефектного низкоаффинного BCR, L&H-клетки опухолевого субстрата при нодулярном лимфоидном преобладании интенсивно мономорфно экспрессируют В-клеточные транскрипционные факторы (PAX 5, BoB.1, BCL-6) и линейно ограниченный В-клеточный маркер CD20.

Нодулярное лимфоидное преобладание возникает у мальчиков примерно в 5 раз чаще, чем у девочек. По нашим данным, нодулярное лимфоидное преобладание ЛХ диагностировано у самого младшего пациента в возрасте 7 лет; экспрессии EBV не выявлено ни в одном из наблюдений. Заболевание характеризуется, как правило, вовлечением периферических лимфатических узлов — шейных, подмышечных, паховых, чаще устанавливается I–II клиническая стадия. Поражение средостения возникает крайне редко. Нодулярное лимфоидное преобладание характеризуется хорошим прогнозом, могут возникать множественные поздние рецидивы. При рецидивах нодулярное лимфоидное преобладание может трансформироваться в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), богатую Т-клетками и/или гистиоцитами. Ввиду морфологического сходства опухолевого субстрата и клеточного реактивного микроокружения этих лимфом, во избежание гипердиагностики ДВККЛ, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами, необходимо тщательное исследование всех срезов опухолевой ткани в поиске нодулярных участков роста, проведение ИГХ-исследования.

Неходжкинские лимфомы

Составляют 6–8% от всех злокачественных опухолей детского возраста и занимают 4-е место среди злокачественных опухолей у детей. Среди лимфом детского возраста ведущее место принадлежит агрессивным лимфомам с бластной морфологией, преобладает лимфома Беркитта, составляющая 30–50% от всех НХЛ у детей. На втором месте по частоте находится лимфобластная лимфома — 20–30%. Значительно реже, чем агрессивные лимфомы, встречаются зрелые В-клеточные лимфомы. Среди заболевших агрессивными лимфомами преобладают мальчики. Агрессивные лимфомы детского возраста с бластной морфологией представлены В-(V(D)J-рекомбинация)- и Т-лимфобластными лимфомами (VDJC(β, δ)- и VJC(α, γ)-рекомбинация с дифференцировкой на уровне костномозгового неопухолевого аналога), лимфомой Беркитта (герминального происхождения), ДВККЛ (герминального и негерминального происхождения), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ). Большинство НХЛ у детей имеют В-клеточное происхождение. Частота В-клеточных лимфом по данным BFM-группы составляет: лимфома Беркитта — 43%; В-лимфобластная лимфома — 7%; ДВККЛ — 13%.

Наиболее уязвимыми для возникновения опухолевого клона являются этапы соматической реаранжировки Т- и В-клеток (рекомбинации генов Ig и TCR), а также В-клеточная фолликулярная (или герминальная, *germinal center* — светлый зародышевый центр фолликула) дифференцировка с наличием большого количества соматических гипермутаций (точечной замены последовательности нуклеотидов). Большинство клеток в процессе соматических гипермутаций гибнут путем апоптоза, в небольшом количестве выживших клеток этот процесс способствует селекции клеток с высокой аффинностью к антителам. Процесс соматических гипермутаций приводит к поломкам ДНК (возможны 2-цепочечные разрывы), являясь опасным механизмом, обусловливающим аберрантные перестройки ДНК, хромосомные транслокации. Ключевыми генами, регулирующими функцию В-клеточной фолликулярной дифференцировки, являются BCL-6, BLIMP1, MUM.1, c-MYC, которые выполняют функцию В-клеточных транскрипционных факторов. Использование антител к белкам В-клеточных транскрипционных факторов чрезвычайно плодотворно для иммуногистохимической дифференциальной диагностки лимфом.

1. **Лимфома Беркитта.** Клиническими вариантами лимфомы Беркитта являются: эндемическая (в 100% случаев ассоциирована с EBV), спорадическая и ассоциированная с иммуносупрессией, в частности ВИЧ-ассоциированная. Спорадическая лимфома Беркитта характеризуется в 30% случаев экспрессией EBV. В отличие от эндемической лимфомы Беркитта для спорадической более характерно нодальное поражение (периферические, забрюшинные, внутрибрюшные лимфатические узлы), при экстранодальной локализации следует отметить терминальный отдел подвздошной и слепую кишки (илеоцекальный угол), печень, костный мозг.

Морфологически лимфома Беркитта характеризуется монотонной популяцией бластных клеток среднего размера с насыщенным рисунком хроматина, несколькими маленькими ядрышками, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, полигональной цитоплазмой, что создает впечатление «слепков» опухолевых клеток с фасетированной поверхностью. Морфологические признаки плазмоцитарной дифференцировки могут встречаться при лимфоме Беркитта, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Лимфоидным клеткам свойственна гибель путем апоптоза, однако при лимфоме Беркитта высокий уровень пролиферативной активности, морфологические признаки апоптоза выражены чрезвычайно ярко. Апоптотические тельца элиминируются путем фагоцитоза апоптотических телец, что и создает картину так называемого звездного неба: среди популяции опухолевых клеток дискретно расположены крупные макрофаги с фагоцитозом ядерных обломков. Картина «звездного неба» может встречаться при других вариантах лимфом с высоким уровнем пролиферативной активности: при ДВККЛ (такие случаи чаще CD10-), лимфобластной лимфоме (Т- или В-), АККЛ. Кроме того, ДВККЛ может быть представлена не крупными клетками, а популяцией бластных клеток средних размеров, что при наличии высокой пролиферативной активности создает трудности дифференциальной диагностики между лимфомой Беркитта и ДВККЛ. Реаранжировка гена c-MYC, так же как и картина «звездного неба», не является патогномоничной для лимфомы Беркитта. Кроме того, при спорадической лимфоме Беркитта генетические нарушения не ограничиваются локусом гена c-MYC, несут в себе целый ряд других хромосомных аномалий: +1q, +7q, +12q; делеция 17p13. Установлено, что реаранжировка c-MYC (локус 8q24) (необязательно с вовлечением генов Ig) наблюдается в опухолевых клетках ДВККЛ (около 5–10% наблюдений), плазмобластной лимфомы (до 50%) и служит маркером более агрессивного течения заболевания.

При лимфоме Беркитта детского возраста, как правило, не возникает отклонений не только от классической морфологии, но и от иммунофенотипа. Согласно опубликованным данным EBV-негативная лимфома Беркитта возникает на ранних стадиях герминальной дифференцировки, не имеет признаков внутриклоновой гетерогенности и обладает низким уровнем соматических мутаций в опухолевых клетках. EBV-позитивная лимфома характеризуется высоким уровнем соматических гипермутаций, следовательно, возникает на поздних стадиях герминальной дифференцировки. Однако корреляция между MuM.1-позитивными и EBV-позитивными случаями не установлена. Таким образом, эти данные свидетельствуют о дерегуляции 2-х ключевых генов, контролирующих процесс герминальной пролиферации и дифференцировки В-клеток и об отсутствии реципрокных взаимоотношений между BCL-6 и MuM.1 не только при ДВККЛ, но и лимфоме Беркитта.

2. **Диффузная В-крупноклеточная лимфома.** Составляет у детей 10–20% от всех НХЛ, по морфоиммуногистохимическим критериям отличичается от таковой у взрослых. Морфологически опухоль представлена центробластным вариантом в 63% наблюдений, иммунобластный вариант не

превышает 10%. По данным BFM-группы у детей преобладает ДВККЛ герминального происхождения (83% наблюдений) (CD10+, BCL-6+/–, MuM.1–), причем без признаков t(14;18). При ДВККЛ герминального происхождения у детей в 35% и 37,5% случаев выявлена реаранжировка c-MYC, что превышает частоту подобных генетических изменений при ДВККЛ у взрослых, составляющую 5–10%. Для объективизации этих находок в рамках многоцентровых исследований германской BFM-группой было проведено сопоставление профиля экспрессии генов (GEP) лимфомы Беркитта и ДВККЛ у детей с реаранжировокой c-MYC. Авторы установили, что 31% исследованных ДВККЛ у детей герминального происхождения (CD10+) с морфологическим признаками центробластной лимфомы, наличием реаранжировки c-myc, являются лимфомой Беркитта по молекулярному профилю. Установлены общие молекулярные характеристики между лимфомой Беркитта взрослых и детей. По мнению авторов исследования, частота реаранжировки c-MYC при ДВККЛ у детей завышена за счет «контаминации» этой группы истинными лимфомами Беркитта соответственно их молекулярному профилю. Стандартное лечение агрессивных В-клеточных лимфом у детей по BFM-протоколу нивелирует морфоиммуногистохимические и молекулярные расхождения в диагнозе лимфомы Беркитта и ДВККЛ.

3. **Лимфобластная лимфома.** *Разграничение лимфобластных лимфом и острого лимфобластного лейкоза основано на клинико-лабораторных данных, морфологически и иммунофенотипически это однородная опухоль.* Среди лимфобластных лимфом преобладают Т-клеточные лимфомы (80–90%) с поражением средостения — экстранодальная Т-лимфобластная лимфома тимического происхождения. В опухолевой Т-клеточной популяции лимфобластной лимфомы выявлены признаки реаранжировки генов TCR: alpha/delta (14q11), TCR beta (7q34), and TCR gamma (7p14–15). Среди генетических аномалий при Т-лимфобластной лимфоме в 35% случаев отмечаются транслокации с вовлечением локусов гена TCR (TCRA and TCRD, 14q11; TCRB, 7q35; и TCRG, 7p15) и генами HOX11 (TLX1) (10q24), HOX11L2 (TLX3) (5q35), HOXA (7p15), MYC (8q24.1), TAL1 (SCL) (1p32), LMO1 (RBTN1) (11p15), LMO2 (RBTN2) (11p13), LYL1 (19p13), LCK (1p34.3-35), NOTCH1 (9q34), CCND2 (12p13). До 30% Т-лимфобластных лимфом протекают с транслокацией с образованием химерного гена SIL-TAL1 (del(1p32)). Мутации гена NOTCH1 (9q34) отмечаются в 50% наблюдений, мутации гена JAK1(1p31) — в 20% случаев Т-лимфобластной лимфомы.

В-лимфобластные лимфомы характеризуются преимущественно нодальной локализацией, однако часто вовлекают средостение, кости, мягкие ткани, костный мозг, кожу, миндалины, печень, селезенку, ЦНС.

Морфологически Т- и В-лимфобластные лимфомы не различимы, представлены клетками средних размеров с округло-овальными или неправильной конфигурации ядрами, бластной структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, наличием частых митозов. TdT — терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза, которая играет важ-

ную роль в процессе костномозговой соматической реаранжировки и служит диагностическим маркером для лимфобластных лимфом (из предшественников). Т-лимфобластная лимфома экспрессирует в большинстве случаев TdT, CD3 (клон эпсилон), CD7, линейно-ассоцированный антиген CD43 (CD43 позитивен также в клетках миелоидного ряда), общий лейкоцитарный антиген CD45 (90–100% позитивных случаев). Экспрессия TdT, CD1a, CD4, CD8 коррелирует с уровнем тимической дифференцировки:

1) субкапсулярная дифференцировка TdT^{-} $CD34^{+}$, $CD1a^{-}$, $CD4^{-}$, $CD8^{-}$;
2) кортикальная дифференцировка TdT^{+}, $CD34^{-}$, $CD1a^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{+}$;
3) медуллярная дифференцировка TdT^{-}, $CD34^{-}$, $CD1a^{-}$, $CD4^{+}$/или $CD8^{+}$, или $CD4^{-}$/$CD8^{-}$.

Следует подчеркнуть, что на поздних уровнях медуллярной дифференцировки TdT отсутствует, что может вызвать сложности в дифференциальной диагностике с медиастинальной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной, встречающейся крайне редко. В таких случаях необходимо учитывать клинические данные — возраст пациента, наличие массивного поражения средостения с отсутствием визуализации тимуса при рентгенологических методах исследования, вовлечение костного мозга (бластоз).

В-лимфобластные лимфомы почти всегда экспрессируют TdT, CD10, CD99, CD79a, PAX 5. Ген PAX 5 детерминирует В-клеточную дифференцировку на уровне коммитированной костномозговой предшественницы, однако экспрессия его белка может встречаться при ОМЛ с t(8;21). В 2009 г. опубликовано сообщение о высокой частоте мутаций гена PAX 5 при В-ОЛЛ, у детей — в 38,9%, у взрослых — в 34% В-ОЛЛ. Экспрессия CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция) отмечается в трети наблюдений, CD45 — в 70–80%.

4. **Анапластическая крупноклеточная лимфома.** Составляет 10–15% от всех НХЛ у детей, относится к лимфомам, возникающим в результате транслокации генов с формированием химерного гена, что более свойственно лейкозам. АККЛ ALK+ в 90% случаев у детей характеризуется хромосомной транслокацией t(2;5)(p23;q35) с вовлечением гена рецептора тирозинкиназы — анапластической лимфомной киназы (ALK), локализующегося на 2-й хромосоме, и гена NPM (нуклефосмина/B23), локализующегося на 5-й хромосоме. Эта реаранжировка приводит к образованию химерного гена ALK/NPM, который кодирует конститутивный фукционально активный химерный белок ALK. В настоящее время надежные антитела (МКА: клоны ALK-1, ALKc и белок p80-NPM-ALK) позволяют иммуногистохимически определять транслокацию гена ALK, не прибегая к FISH-исследованию (по аналогии с моноклональным кроличьим антителом SP-4, идентифицирующим cyclin D1 иммуногистохимически, корреляция с t(11;14) приближается к 100%). Наиболее частой аберрацией кариотипа с вовлечением гена ALK является t(2;5) (до 75–85% АККЛ с реаранжировкой ALK). В оставшихся 25% ALK-позитивных случаях отмечаются вариабельные реаранжировки с вовлечением гена ALK 2-й хромосомы и

генов TPM3, TPM4, TFG, ATIC, Clathrin, Moesin, MYH9, ALO17, например, t(1;2)(q21;p23), инверсия 2-й хромосомы (p23;q35), t(2;3)(p23;q21), t(2;17)(p23;q23), t(2;19)(p23;p13.3), t(2;22)(p23;q11.2), t(X;2)(q11-12;p23). В классификации ВОЗ (2008) выделены 2 нозологические формы: АККЛ ALK+ и АККЛ ALK-, различающиеся по патогенезу, ответу на лечение и прогнозу. ALK+ АККЛ встречается у детей, подростков и молодых взрослых, характеризуется нодальной локализацией с частым вовлечением костей, костного мозга, подкожно-жировой ткани, селезенки. Диагностируется чаще в старшей возрастной группе. Для ALK- АККЛ свойственно вовлечение ЖКТ, печени, кожи.

Морфологически среди АККЛ преобладает классический вариант, составляющий около 60%. Лимфогистиоцитарный вариант АККЛ составляет до 10%, чаще встречается у детей и молодых взрослых, характеризуется большим количеством гистиоцитов, напоминающих плазмоцитоидные моноциты со светлой цитоплазмой. Мелкоклеточный вариант АККЛ составляет 5–10%, нередко протекает с поражением костного мозга, часто встречается в детском возрасте. Клетки средних размеров со светлыми «церебриформными» ядрами по структуре, с округло-овальными или неправильными очертаниями ядра. Выделяют также смешанно-клеточный морфологический вариант.

5. **Редкие варианты зрелых В-клеточных лимфом у детей.** Зрелоклеточные периферические В-клеточные лимфомы у детей встречаются редко, среди них следует выделить фолликулярную лимфому и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, с нодальной и экстранодальной локализациями. Течение заболевания благоприятно. Для верификации диагноза в каждом случае необходимо проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие клональности реаранжировки генов IgVH.

Фолликулярная лимфома у детей встречается редко, составляет 1–2% от всех детских НХЛ, среди заболевших преобладают мальчики. По морфологическому составу опухоль представлена преимущественно фолликулярной лимфомой III цитологического типа

В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны у детей имеет преимущественно нодальную локализацию, встречается в области головы и шеи. В литературе представлено описание 21-го наблюдения, возрастной диапазон 2–18 лет.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома диагностируется у девочек, как правило, старше 10 лет, возрастной диапазон 1,4–17,9 лет, медиана — 13,2 года, характеризуется массивным поражением средостения, инфильтрирует прилежащие структуры: легкие, плевру, перикард, мягкие ткани передней грудной стенки. Анатомическая локализация, иммунофенотипические и биологические признаки свидетельствуют о происхождении первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы из тимической медуллярной В-клетки. Клинически лимфома часто протекает с выраженным синдромом верхней полой вены, могут отмечаться В-симптомы. При рецидивах может быть диагностирована другая экстранодальная локализация: почки, ЦНС, печень, надпочечники.

Лимфомы у детей отличаются разнообразием спектра нозологических форм с преобладанием агрессивных лимфом, сложностью клинической картины, требующей проведения дифференциальной диагностики с неопухолевыми лимфаденопатиями в детском возрасте. Непременным условием эффективности терапии является своевременная (в кратчайшие сроки) верификация диагноза.

Лабораторные методы диагностики

Общеклинические исследования

Характерной чертой современного этапа развития клинической медицины является быстрое возрастание роли лабораторной диагностики. Удельный вес лабораторных исследований по данным ВОЗ составляет более 80% от общего числа различных видов исследований, проводимых во всех лечебных учреждениях мира.

Согласно Концепции развития службы клинической лабораторной диагностики Российской Федерации на 2003–2010 гг. «клиническая лабораторная диагностика представляет собой медицинскую диагностическую специальность, состоящую из совокупности исследований *in vitro* биоматериала человеческого организма, основанных на использовании гематологических, общеклинических, паразитарных, биохимических, иммунологических, серологических, молекулярно-биологических, бактериологических, генетических, цитологических, токсикологических, вирусологических методов, сопоставления результатов этих методов с клиническими данными и формулирования лабораторного заключения».

Современные тенденции развития клинической лабораторной диагностики связаны с совершенствованием методов исследования, внедрением новой лабораторной техники, позволяющей в автоматическом режиме выполнять большие объемы гематологических, биохимических, коагулологических и других анализов.

При обследовании пациентов, особенно в детском возрасте, алгоритмы лабораторной диагностики должны строиться на минимальном числе наиболее информативных исследований, необходимых в конкретном случае.

Достоверность результатов проведенных анализов зависит во многом от преаналитического этапа исследования. Необходимо соблюдать основные принципы подготовки анализа:

1) правильный забор с четкой идентификацией образцов биологического материала;
2) быстрая доставка биологического материала в лабораторию;
3) правильная подготовка биологического материала к исследованию;
4) точное соблюдение методик постановки анализа.

Общий анализ крови. Общий клинический анализ крови широко используется как один из самых важных методов обследования при большинстве заболеваний, в том числе и онкологических, а в диагностике заболеваний системы кроветворения ему отводится ведущая роль. Изменения, происходящие в крови, чаще всего неспецифичны, но в то же время отражают изменения, происходящие в целом организме.

Для получения информативных и достоверных результатов при проведении анализа крови необходимо правильное проведение преаналитического этапа. Специальной подготовки к исследованию не требуется. Рекомендуется осуществлять забор крови натощак или как минимум через 2 часа после последнего приема пищи. Забор крови должен производиться только «закрытыми системами» для взятия крови (венозной). Это обеспечивает безопасность персонала при контакте с кровью и высокое качество исследований. Взятие крови шприцем с последующим переливанием в пробирки недопустимо, так как при этом происходит разрушение клеток и искажаются результаты анализа.

В настоящее время общий анализ крови проводится на автоматических гематологических анализаторах. Для исследования достаточно 2–3 мл крови с К2ЭДТА, при этом определяется более 20 показателей, представляется графическое распределение клеток (гистограммы, скетограммы). Поскольку подсчету подвергаются несколько тысяч клеток, точность современных приборов достаточно высока. Кроме этого современные приборы высокопроизводительны (более 100 проб в час).

В гематологических анализаторах последних поколений наряду с подробным исследованием эритроидного и тромбоцитарного ростков производится подсчет лейкоцитарной формулы, подсчет ретикулоцитов, нормобластов.

Особое место занимают в автоматическом анализе крови эритроцитарные индексы, опираясь на данные которых, врач имеет возможность быстро и достаточно точно разобраться в процессах, которые характеризуют эти показатели.

Эритроцитарные индексы. MCV, MCH, MCHC характеризуют эритроциты и являются достаточно стабильными параметрами.

MCV — средний объем эритроцита в кубических микрометрах (мкм≥) или фемтолитрах (фл). Меняется в течение жизни: у новорожденных достигает 128 фл, в первую неделю снижается до 100–112 фл, к году составляет 77–79 фл, в возрасте 4–3 лет нижняя граница нормы (80 фл) стабилизируется. MCV у взрослых ниже 80 фл оценивается как микроцитоз, выше 95 фл — как макроцитоз. Оценка этого показателя необходима для характеристики популяции эритроцитов.

MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (норма 27–31 пг). По данному показателю можно определить характер анемии (нормо-, гипо- и гиперхромные). MCH-показатель отражает синтез гемоглобина и его содержание в эритроците.

MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином (норма 33–37 г/дл). Снижение MCHC наблюдается при заболеваниях с нарушением синтеза гемоглобина.

Различие между МСН и МСНС заключается в том, что МСН указывает массу гемоглобина в одном эритроците и выражается в долях грамма (пикограммах), а МСНС показывает концентрацию гемоглобина в одном эритроците, т. е. соотношение содержания гемоглобина к объему клетки, отражает насыщение эритроцита гемоглобином и выражается в граммах на децилитр. Параметр МСНС является расчетным.

Тромбоцитарные индексы. MPV — средний объем тромбоцитов. PDW — показатель анизоцитоза тромбоцитов. PCT — тромбокрит.

Современные гематологические анализаторы позволяют быстро и точно провести качественное исследование крови, определить состояние кроветворной системы и оценить динамику показателей крови при лечении. Однако использование самых современных приборов не всегда может заменить квалифицированного специалиста по клинической лабораторной диагностике. Гематологические анализаторы не могут точно дифференцировать и подсчитывать незрелые формы гранулоцитов, производить подсчет бластных клеток, заменить микроскопическое исследование мазка крови.

Состав крови здорового человека относительно постоянен. Поэтому различные его изменения, наступающие при заболеваниях, могут иметь важное диагностическое значение.

В табл. 4.1 приведены нормальные значения показателей гемоглобина у детей различного возраста.

Таблица 4.1. Количество гемоглобина в зависимости от возраста

Возраст	Пол	Уровень гемоглобина, г/л
Менее 2 нед.	–	134–198
2 нед. – 1 мес.	–	107–171
1–2 мес.	–	94–130
2–4 мес.	–	103–141
4–6 мес.	–	111–141
6–9 мес.	–	114–140
9–12 мес.	–	113–141
1–6 лет	–	110–140
6–9 лет	–	115–145
9–12 лет	–	120–150
12–15 лет	Ж	115–150
	М	120–160
15–18 лет	Ж	117–153
	М	117–166

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — показатель, входящий в общий анализ крови и являющийся неспецифическим тестом, зависящим от большого количества внешних и внутренних факторов. Измерение СОЭ является скрининговым тестом.

Международным комитетом по стандартизации в гематологии (ICSH) для определения СОЭ рекомендован метод Вестергрена. Результаты, получаемые этим методом, в области нормальных значений совпадают с результатами,

получаемыми при определении СОЭ методом Панченкова. Однако метод Вестергрена более чувствителен к повышению СОЭ, и результаты в зоне повышенных значений, полученные методом Вестергрена, выше результатов, получаемых методом Панченкова (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Референсные значения скорости оседания эритроцитов по Вестергрену

Возраст	Пол	СОЭ, мм/ч
Дети до 10 лет		0–10
11–50 лет	Ж	0–20
	М	0–15
Старше 50 лет	Ж	0–30
	М	0–20

В настоящее время в арсенале лабораторий имеются автоматические анализаторы СОЭ. Использование таких приборов значительно ускоряет определение СОЭ (время определения 5–20 минут).

Повышение СОЭ является признаком наличия в организме инфекционных и воспалительных процессов. В остром периоде при прогрессировании инфекционного процесса происходит увеличение СОЭ, в период выздоровления СОЭ замедляется. Вместе с тем ускоренная СОЭ не является специфическим показателем для какого-либо определенного заболевания. Однако нередко при патологии ее изменения имеют диагностическое и прогностическое значение и могут служить показателем эффективности проводимой терапии.

Общий анализ мочи. Включен в перечень обязательных исследований, которые следует проводить всем первично обратившимся больным независимо от предполагаемого диагноза. Исследование мочи относится к числу рутинных общеклинических исследований, необходимых для проведения скрининга в процессе обследования пациента. Моча является адекватным материалом для исследования заболеваний почек и органов мочевыделительной сферы. По анализу мочи можно проводить мониторинг течения заболевания.

Общий анализ мочи включает оценку физико-химических характеристик мочи и микроскопию осадка. Данное исследование позволяет оценить функцию почек и других внутренних органов, а также выявить воспалительный процесс в мочевых путях. Вместе с общим клиническим анализом крови результаты этого исследования способны дать информацию о процессах, происходящих в организме пациента и помочь в диагностическом процессе.

Для исследования мочи применяются современные технологии, основанные на использовании моно- и полифункциональных тест-полосок «сухая химия» с последующим полуколичественным определением параметров мочи на фотометрах. В последнее время появились анализаторы осадков мочи, основанные на анализе видеоизображений.

Для исследования используется утренняя моча, собранная после тщательного туалета наружных половых органов. Моча собирается в хорошо закрыва-

ющуюся пластиковую одноразовую посуду (100–200 мл) с целью устранения негативных воздействий в процессе хранения и транспортировки материала до проведения анализа. Исследование проводится в течение 2 часов после получения биоматериала.

На первом этапе проводится изучение физических свойств мочи (количества, цвета, прозрачности, запаха). Затем с помощью диагностических тест-полосок определяют химические свойства мочи (реакцию, белок, глюкозу, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, наличие эритроцитов, лейкоцитов). Исследование мочи с помощью тест-полосок позволяет выявить проблему, после чего необходимо провести более углубленное изучение материала (количественное определение белка, исследование осадка мочи и др.).

Суточное количество мочи (суточный диурез) человека составляет 1000–2000 мл. Отношение дневного диуреза к ночному в норме 3:1 или 4:1. Количество мочи ниже 500 и выше 2000 мл в сутки при определенных условиях может считаться патологическим.

Цвет мочи в норме колеблется от светло-желтого до насыщенно-желтого. Окраска мочи зависит от содержания в ней пигментов: урохрома, уроэритрина. Интенсивность цвета мочи зависит от количества выделенной мочи и ее удельного веса.

В норме моча прозрачная. Помутнение может быть обусловлено наличием эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, бактерий, жировых капель, выпадения в осадок солей.

Реакция (pH) в норме может быть слабокислой, нейтральной, слабощелочной (6,25 + 0,36). Этот показатель мочи также зависит от характера питания, при грудном вскармливании — отчасти от характера питания мамы. При преимущественно вегетарианском характере питания, воспалительных процессах реакция мочи стремится к щелочной; кислая же реакция может свидетельствовать об избытке мясных продуктов в рационе, о некоторых обменных нарушениях в организме.

Удельный вес мочи у здорового человека на протяжении суток может колебаться в довольно широком диапазоне, что связано с периодическим приемом пищи и потерей жидкости с потом и выдыхаемым воздухом. В норме удельный вес мочи равен 1012–1025 в зависимости от количества растворенных в ней веществ: мочевины, мочевой кислоты, креатинина.

Химический состав мочи очень сложен. Она содержит свыше 150 органических и неорганических компонентов. Химическое исследование включает определение в моче белка, сахара, ацетона и ацетоуксусной кислоты, желчных пигментов и уробилина.

Белок в моче практически отсутствует. Протеинурия может возникать при воспалении в почках, в лоханках, мочеточниках, мочевом пузыре, уретре.

Билирубин в норме в моче практически отсутствует. Выявляется при паренхиматозных поражениях печени (вирусные гепатиты), механической (подпеченочной) желтухе, циррозах, холестазе. Необходимо отметить, что с мочой выделяется только прямой (связанный) билирубин.

Нормальная моча содержит следы уробилиногена. Уровень его резко возрастает при гемолитической желтухе (внутрисосудистом разрушении эритроцитов), а также при токсических и воспалительных поражениях печени, кишечных заболеваниях (энтериты, запоры), при подпеченочной (механической) желтухе, когда наблюдается полная закупорка желчного протока.

В норме гемоглобин в моче отсутствует. Его появление может быть результатом гемолиза эритроцитов или появления миоглобина в моче.

Моча здорового человека содержит минимальное количество глюкозы — 0,03–0,20 г/л.

При микроскопии мочи различают организованный (эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки, цилиндры) и неорганизованный осадок (соли).

Эритроциты в норме отсутствуют. Допустимо не более 1–2 эритроцитов в поле зрения. Увеличение числа эритроцитов в моче — гематурия — выявляется при кровотечениях в мочевых путях, опухоли, камнях в почках и мочеточниках, воспалительных заболеваниях мочевой системы.

Лейкоциты в моче. В норме в мочевом осадке у здоровой женщины обнаруживается до 5, а у здорового мужчины до 3 лейкоцитов в поле зрения. Лейкоцитурия отмечается при различных воспалительных заболеваниях мочевой системы.

В мочевом осадке практически всегда встречаются клетки эпителия.

Цилиндры в норме отсутвуют. Цилиндры, которые обнаруживают в моче, представляют собой белковые клеточные образования канальцевого происхождения, имеющие форму цилиндров. Появление большого количества различных цилиндров (цилиндрурия) наблюдается при органических поражениях почек (нефриты, нефрозы), при инфекционных болезнях, застойной почке, при ацидозе. Цилиндрурия является симптомом поражения почек, поэтому она всегда сопровождается присутствием белка и почечного эпителия в моче.

Неорганизованные осадки мочи состоят из солей, выпавших в осадок при их большой концентрации в зависимости от реакции мочи в виде кристаллов и аморфной массы. Особого диагностического значения неорганизованный осадок не имеет. Косвенно можно судить о склонности к мочекаменной болезни.

Биохимические исследования

В последние годы значительно расширились возможности новых лабораторных технологий с использованием современных достижений науки. Созданы диагностические приемы, позволяющие выявлять патогенетические факторы, раскрывающие существенные характеристики многих нозологий и коренным образом изменяющие результаты лечения. Разнообразие лабораторных исследований и их информативность чрезвычайно возросли, одновременно увеличилось их значение в постановке диагноза, оценке состояния больного, определении прогноза, выборе метода лечения. Лабораторная ди-

агностика в детской онкологии имеет некоторые особенности. Прежде всего, надо отметить, что нормальные величины многих лабораторных показателей отличаются, особенно в возрасте до 1 года, они более лабильны, так как процессы обмена веществ еще не окрепли и проявляют большую неустойчивость. Поэтому в детском возрасте гораздо легче могут произойти патологические изменения, что выражается в больших количественных колебаниях. В связи с большими количественными отклонениями лабораторных показателей в детском возрасте наблюдается и большая неустойчивость полученных данных.

Биохимический анализ сыворотки крови, включающий определение билирубина, общего белка и альбумина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), сывороточного железа, общей и панкреатической амилазы, выполняется при использовании оптимизированных спектрофотометрических методов на автоматических анализаторах различного типа. Это приводит к значительному повышению точности, упрощению техники и уменьшению количества материала, нужного для исследования. Интерпретируют полученные результаты путем сравнения их с референтными величинами.

Трансаминазы (АлАТ и АсАТ) сыворотки крови — ферменты, наиболее широко определяемые при диагностике болезней печени, являются маркерами цитолиза и печеночноклеточных некрозов. Активность ферментов — чувствительный индикатор повреждения клеток печени, вызванного лекарствами и другими гепатотоксическими веществами. Известно, что резкое (в 20–25 раз по сравнению с нормой) увеличение АлАТ и АсАТ наблюдается при остром токсическом поражении печени различной этиологии. Возрастание их активности в сыворотке крови отражает относительную скорость, с которой они попадают в кровяное русло. Коэффициент АсАТ/АлАТ в дополнение к абсолютным значениям активности трансаминаз в известной степени отражает тяжесть поражения печени (в норме К = 0,8–1,3). Преимущественное повышение АсАТ с соответствующим увеличением коэффициента наблюдается при остром токсическом поражении печени, циррозе, опухолях печени, сопровождающихся обширным некрозом гепатоцитов.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — один из важнейших ферментов углеводного обмена, получивший широкое применение в детской онкологии. Это цитоплазматический фермент, который катализирует ключевой этап гликолиза — обратимую реакцию преобразования лактата в пируват. ЛДГ является одним из первых ферментов, в отношении которых была установлена гетерогенность, т. е. существование в тканях и биологических жидкостях в виде множественных молекулярных форм — изоферментов. Известны 5 изоформ ЛДГ, из них большее диагностическое значение имеют ЛДГ1 и ЛДГ5. ЛДГ1 участвует в окислении лактата в пируват и преобладает в тканях с аэробным типом метаболизма (миокард, почки, мозг, эритроциты, тромбоциты). ЛДГ5, напротив, способствует превращению пирувата в лактат, являясь активной в тканях с высоким уровнем гликолиза (печень, скелетные мышцы). Основная

роль общей ЛДГ заключается в выявлении тканевого повреждения. Различным нормальным тканям присуща определенная индивидуальность в представительстве изоферментов ЛДГ. Существование тканевой специфичности в распределении изоформ делает возможным определение источника фермента, попадающего в кровь и другие биологические жидкости при различных заболеваниях в результате усиления синтеза или повреждения тканей. Выявлена высокая специфическая активность для печени, миокарда, скелетной мускулатуры, почек и эритроцитов. Определение активности изоферментов ЛДГ1 более информативно при заболеваниях крови, почек, миокарда, а ЛДГ5 — при заболеваниях гепатобилиарной системы. Активность ЛДГ также повышается при циррозе, опухолях различной локализации, травмах, лекарственной интоксикации. Наличие гемолиза при определении активности фермента является причиной ложнозавышенных результатов. У новорожденных активность ЛДГ в несколько раз превышает активность фермента у взрослых и остается повышенной в детском возрасте.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) катализирует перенос гамма-глутамилового остатка с гамма-глутамилового пептида на аминокислоту или другой пептид, или на иную субстратную молекулу. Активность ГГТ-сыворотки обычно связана с экскрецией синтезируемого в печени фермента и в норме незначительна. Однако при заболеваниях печени и желчевыводящих путей неизменно определяется повышенная активность фермента в сыворотке. У новорожденных и детей до 6 мес. уровни этого фермента превышают значения данного показателя у взрослых в 2–4 раза. Это связано с тем, что фермент принимает активное участие в так называемом «глутатионовом цикле» и, таким образом, в процессах микросомального окисления и метаболизме аминокислот.

Щелочная фосфатаза катализирует гидролиз сложных эфиров фосфорной кислоты и органических соединений. Самая высокая концентрация щелочной фосфотазы обнаруживается в костной ткани (остеобластах), гепатоцитах, клетках почечных канальцев, слизистой кишечника и плаценте. Щелочная фосфотаза участвует в процессах, связанных с ростом костей, поэтому ее активность в сыворотке детей выше, чем у взрослых. Патологическое повышение активности щелочной фосфотазы в сыворотке связано с заболеваниями костей (различные опухоли кости) и печени (обструкцией желчных протоков).

Альфа-амилаза — гидролитический фермент, разлагает крахмал и гликоген до мальтозы. Амилаза образуется преимущественно в слюнных железах и поджелудочной железе, поступает затем в полость рта или просвет двенадцатиперстной кишки и участвует в переваривании углеводов пищи. В сыворотке крови выделяют соответственно панкреатический и слюнной изоферменты амилазы. Значительно более низкой амилазной активностью обладают также такие органы, как яичники, фаллопиевы трубы, тонкий и толстый кишечник, печень. Фермент выводится почками, поэтому увеличение сывороточной активности амилазы приводит к повышению активности амилазы в моче. Альфа-амилаза панкреатическая вырабатывается поджелудочной желе-

зой. Расщепляет крахмал и гликоген до мальтозы в просвете двенадцатиперстной кишки. При воспалении или закупорке протоков поджелудочной железы, когда в кровь поступает большое количество ферментов, усиливается ее выведение с мочой.

Билирубин образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени в результате катаболизма геминовой части гемоглобина и других гемсодержащих белков. Билирубин плохо растворим в воде, попадая в кровь, связывается с альбумином и транспортируется в печень. Билирубин, накапливающийся в крови, находится в неконъюгированном состоянии. Когда его концентрация превышает уровень насыщения альбумина — 34,2–42,75 мкмоль/л, он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Это может привести к гипербилирубинэмической токсической энцефалопатии. При повышении концентрации билирубина в сыворотке (гипербилирубинемии) свыше 27–34 мкмоль/л появляется желтуха. Гипербилирубинемия может быть результатом повышенной продукции билирубина вследствие повышенного гемолиза эритроцитов (гемолитические желтухи), пониженной способности к метаболизму и транспорту против градиента в желчь билирубина гепатоцитами (паренхиматозные желтухи), а также следствием механических затруднений желчевыделения (обтурационные — застойные, механические, холестатические желтухи). Считается, что гипербилирубинемия имеет печеночное происхождение, если более 80% общего билирубина составляет прямой билирубин. Гемолитической называют гипербилирубинемию, если 80% представляет непрямой билирубин.

Белки крови. Плазма крови содержит много белковых веществ. До настоящего времени открыто более 80 различных белковых компонентов плазмы крови. Это преальбумины, альбумины, альфа-, бета-, гамма-глобулины и т. д. Общий белок сыворотки представляет собой сумму всех циркулирующих белков и является основной составной частью крови. У детей раннего возраста наблюдается физиологическая гипопротеинемия. Белковый состав крови в течение онтогенеза претерпевает ряд изменений: от момента рождения до зрелости происходит увеличение содержания белков в крови, устанавливаются определенные соотношения в белковых фракциях. Функциональные возможности синтезирующих белки плазмы органов, прежде всего печени, относительно низки в момент рождения, затем постепенно усиливаются.

Альбумин представляет собой самую большую фракцию белков плазмы крови человека — 55–65%. Синтез происходит в печени, следовательно, снижается при поражении печени при ПХТ. Основные биологические функции альбумина: поддержание онкотического давления плазмы, транспорт молекул и резерв аминокислот. Альбумин связывает и транспортирует билирубин, различные гормоны, жирные кислоты, ионы кальция, хлора, лекарственные вещества. При гипоальбуминемии усиливается действие лекарственных средств, связывающихся с альбумином, в результате токсические эффекты могут развиваться при обычных дозировках. У детей раннего возраста уровень альбумина несколько ниже.

Мочевина синтезируется в печени, является конечным продуктом метаболизма белков. Является осмотически активным веществом, поэтому накопление мочевины приводит к отеку тканей паренхиматозных органов, миокарда, ЦНС, подкожной клетчатки. Увеличение (обычно в несколько раз относительно верхнего показателя нормы) концентрации мочевины, сопровождающееся, как правило, выраженным клиническим синдромом интоксикации, называется уремией. У детей раннего возраста уровень мочевины несколько снижен по сравнению с нормой для взрослых. С возрастом уровень мочевины повышается. Продолжительное увеличение содержания мочевины в сыворотке крови выше значения 8,3 ммоль/л должно расцениваться как проявление почечной недостаточности. Повышение мочевины в крови чаще всего возникает в результате нарушения выделительной функции почек. Процесс диагностики поражения почек целесообразно строить на синдромно-нозологическом принципе, позволяющем оценить состояние больного в целом и предварительно оценить объем терапевтической помощи. При развитии острой почечной недостаточности мочевина в крови нередко достигает очень высоких концентраций — 133,2–133,8 ммоль/л. Важной является скорость нарастания концентрации мочевины у больных с острой почечной недостаточностью. Так, при неосложненных случаях острой почечной недостаточности она возрастает на 5–10 ммоль/л за сутки. При наличии дополнительной инфекции или обширной травмы уровень мочевины повышается на 25 ммоль за сутки. Хроническая почечная недостаточность — понятие, включающее прогрессирующее ухудшение функций клубочков и канальцев до такой степени, когда последние перестают поддерживать гомеостаз. Она является конечной стадией любого прогрессирующего заболевания почек.

Креатинин в сыворотке. Концентрация креатинина в плазме крови здоровых людей относительно постоянна, его образование непосредственно зависит от состояния мышечной массы тела. Креатинин удаляется почками посредством клубочковой фильтрации, но в отличие от мочевины не реабсорбируется. Соответственно у детей уровень креатинина ниже, чем у взрослых. В норме образование креатинина и его выведение эквивалентны.

Повышение уровня креатинина обычно свидетельствует о снижении фильтрации в почечных клубочках и понижении выделительной функции почек. Повышение концентрации креатинина при почечной недостаточности происходит раньше, чем повышение концентрации мочевины. Уменьшение содержания креатинина в крови диагностического значения не имеет. При тяжелом нарушении функции почек содержание в крови кретинина может достигать очень высоких цифр — 800–900 мкмоль/л, а в отдельных случаях значительно выше. При неосложненных случаях острой почечной недостаточности концентрация креатинина в крови возрастает в сутки на 44–88 мкмоль/л. В случаях острой почечной недостаточности, сопровождающейся поражением мышц, уровень креатинина возрастает более заметно в результате значительного увеличения уровня его образования. Уровни креатинина в крови и клубочковой фильтрации приняты как основные лабо-

раторные критерии в классификациях острой почечной недостаточности. Суточное выделение креатинина с мочой относительно постоянно, эквивалентно суточному образованию и непосредственно зависит от массы мышц и выделительной способности почек.

Мочевая кислота — это конечный продукт метаболизма пуриновых оснований, входящих в состав нуклеотидов. Синтезируется в печени и в виде соли натрия содержится в плазме крови, выводит избыток азота из организма человека. Концентрация мочевой кислоты в крови поддерживается равновесием процессов синтеза мочевой кислоты и выведения почками. У детей уровень мочевой кислоты ниже, чем у взрослых. В связи с выраженным цитопатическим действием химиопрепаратов в опухолевой ткани значительно повышается деградация пуринов, следствием чего является повышенное выделение мочевой кислоты. Иначе это состояние называется синдромом лизиса опухолевых клеток. Наиболее яркими клиническими примерами, при которых возможно развитие синдрома лизиса опухолевых клеток, являются НХЛ. Опухолевый лизис может быть причиной внезапной и зачастую неожиданной острой почечной недостаточности, особенно при назначении цитостатической терапии. Причиной гиперурикемии являются ослабление или полное прекращение экскреции почками уратов и подавление ренального транспорта.

Общие электролитные нарушения в детской онкологии могут быть связаны с различными причинами, одной из которых является лизис опухолевых клеток в процессе ПХТ. Нарушения водно-электролитного обмена требуют тщательного лабораторного мониторинга, раннего выявления и немедленной коррекции. С этой целью перед началом и во время курсовой ПХТ, в периоде инфекционных осложнений и лечения нефротоксичными препаратами кратность лабораторного мониторинга должна быть не реже, чем 1 раз в 6–12 часов.

Гиперкалиемия. Повышение уровня калия у пациентов, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, обусловлено несколькими механизмами: лизис опухолевых клеток, при котором высвобождается огромное количество внутриклеточного калия; применение некоторых антибиотиков, диуретиков, антипиретиков, трансфузии компонентов крови.

Гиперфосфатемия. Повышение концентрации фосфатов в сыворотке крови является еще одним проявлением синдрома лизиса опухолевых клеток, который наиболее выражен при лимфопролиферативных заболеваниях. Гиперфосфатемия потенциально опасна вследствие нарушения взаимодействия фосфатов и кальция, возможный результат которого — кристаллообразование и гипокальциемия.

Смешанные электролитные нарушения включают гипонатриемию, гиперкальциемию, гипераммониемию и гипомагнезиемию, нередко наблюдаются у пациентов, получающих лечение по поводу опухоли. Являются следствием либо прямого воздействия опухоли на физиологические процессы организма больного, либо ХТ.

Гипонатриемия является результатом рвоты, диареи или надпочечниковой недостаточности. Низкая концентрация натрия в сыворотке крови может иметь также ятрогенную причину. К примеру, одним из проявлений токсичности винкристина является синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Некоторые антибиотики, выведение которых зависит от концентраций натрия (ампициллин или карбенициллин), также могут вызывать гипонатриемию.

Гиперкальциемия встречается редко, лишь при некоторых видах злокачественных новообразований у детей. Основной причиной является системная резорбция костной ткани либо наличие гормонопродуцирующих опухолей.

Гипераммониемия развивается у пациентов с опухолевым поражением печени либо в случаях гепатотоксичности цитостатиков. Например, почти у половины пациентов, получающих в программном лечении аспарагиназу, развиваются симптомы повреждения печени. Химиопрепараты, нарушающие пиримидиновый обмен, например, цитарабин, также приводят к гипераммониемии. Терапия должна быть направлена на устранение причины гипераммониемии и на лечение печеночного цитолиза.

Гипомагнезиемия часто развивается после лечения препаратами платины. Внутривенное введение препаратов магния требуется лишь в случае остро развившейся гипомагнезиемии.

Терапевтический лекарственный мониторинг — одно из самых современных направлений в области клинической биохимии. Лекарство — это средство, широко применяемое в целях профилактики, лечения и диагностики заболеваний, становится в настоящее время предметом более углубленного изучения. Контроль или мониторирование содержания лекарства в течение всего периода лечения представляет собой комплексную аналитическую проблему. В задачи терапевтического лекарственного мониторинга входит: определение правильного режима и дозировки лекарственного препарата; выявление наиболее эффективной концентрации лекарственного препарата для достижения успешного лечения; предупреждение развития токсических эффектов; контроль происходящих изменений в каждый период лечения с возможностью менять дозировку препаратов в зависимости от состояния пациентов; изучение взаимозависимости различных факторов при назначенной терапии. Критерии лекарственных препаратов для мониторинга: нелинейная фармакокинетика лекарственного препарата; применение лекарственного препарата с узким терапевтическим диапазоном; возможность передозирования лекарственного препарата; неэффективность фармакотерапии; необходимость определения терапевтической дозы лекарственного препарата, если невозможно оценить его эффективность более простым способом; возможное наличие лекарственных взаимодействий; у лиц с сопутствующими заболеваниями печени и почек. Дети, страдающие злокачественными опухолями, особенно нуждаются в терапевтическом лекарственном мониторинге.

Терапевтический лекарственный мониторинг основан на определении концентрации лекарственного вещества, его метаболитов или других биологически активных веществ в плазме крови или других тканях организма в различные промежутки времени после введения в организм в целях установления соответствия ее терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования. Терапевтический лекарственный мониторинг рекомендован для многих препаратов: противоопухолевых (высокодозная терапия метотрексатом); иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус); некоторых групп антибиотиков (аминогликозиды, гликопептиды); антиконвульсантов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота); антиаритмических (дигоксин); трициклических антидепрессантов.

Особенности терапевтического лекарственного мониторинга у детей. Существует множество факторов, определяющих возрастные особенности фармакокинетики, что требует корректировки режима дозирования с учетом возрастных особенностей организма. У детей мышечная масса ниже, чем у взрослых. Это приводит к снижению кажущегося объема распределения препаратов в организме. Однако при пересчете на 1 кг веса у новорожденных объем распределения оказывается, как правило, больше, чем у взрослых. У детей наблюдается недоразвитость ферментативных систем печени. Из-за этого метаболизм ряда лекарственных веществ у детей может отличаться от такового у взрослых. Также у детей другое строение нефрона, что обусловливает особенности скорости элиминации лекарственного вещества с мочой. Кроме того, у детей белковый состав плазмы крови отличается от аналогичного у взрослых, что приводит к изменению связывания лекарственного вещества с белками плазмы крови. Как правило, у детей наблюдается более низкое связывание с белками плазмы крови. Перечисленные факторы определяют возрастные особенности дозирования лекарственного вещества и подтверждают необходимость тщательного лекарственного мониторинга.

Метотрексат является одним из самых эффективных цитостатических препаратов. Метотрексат вызывает гепато-, нефро-, гематотоксичность, мукозит и др. Проявления токсичности служат показанием для прерывания и даже прекращения эффективного лечения, приводя к повышению частоты рецидивов основного заболевания. Системный клиренс метотрексата снижается с возрастом, поэтому дети переносят высокие дозы препарата легче, чем взрослые. В то же время быстрое выведение метотрексата у детей, особенно до 1 года, снижает время его экспозиции и может отрицательно отразиться на эффективности лечения.

Для снижения токсического действия метотрексата на нормальные ткани используют антидотные свойства фолиевой кислоты, которую вводят несколько часов спустя после цитостатика. Подобный режим применения препаратов получил название высокодозной терапии метотрексатом под защитой фолиевой кислоты. Высокие дозы метотрексата в детской онкологической практике применяются при гемобластозах, опухолях ЦНС, остеосаркоме. Контроль за концентрацией метотрексата в плазме крови, в первую

очередь, необходим для точного расчета вводимой дозы его фармакологического антидота лейковорина.

Колебания концентрации метотрексата имеются как у разных пациентов, так и у одного и того же больного. Ключевыми точками, важными для оценки токсичности метотрексата, необходимо считать 42 и 48 часов. Если на 42-й час концентрация метотрексата менее 1 мкмоль/л, то риск развития острой токсичности существенно снижается. В связи с этим традиционно при концентрации метотрексата менее 1 мкмоль/л на 42-й час и далее коррекция дозы лейковорина не требуется. Установлено, что концентрация метотрексата в сыворотке крови более 1 мкмоль/л на 42-й час от начала инфузии препарата при различных режимах высокодозной ХТ (ВДХТ) значительно повышает риск развития системной органной токсичности. Нарушение функции почек, обусловленное кристаллизацией метотрексата в почечных канальцах, представляет собой ургентную ситуацию.

Нарушение выделения метотрексата в первые сутки его введения становится жизнеугрожающим при развитии одной из следующих ситуаций: pH мочи менее 6,0; повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 50%; задержка диуреза, несмотря на терапию фуросемидом. Причины развития различных вариантов задержек выведения метотрексата до сих пор остаются невыясненными, их разнообразие очень велико: начиная от нарушения введения метотрексата, различных форм воспаления и отеков до генетических особенностей обмена фолатов. Токсические осложнения при ВДХТ метотрексатом очень опасны, что обусловливает необходимость мониторинга биохимических и общеклинических показателей больного, а также мониторинга выведения метотрексата и применения соответствующих доз лейковорина для снятия токсических эффектов.

При замедленном выведении метотрексата и проявлениях его токсичности (тошнота, рвота, задержка мочи, гиперемия кожи и слизистых, головные боли, расстройства со стороны ЦНС, нарушение выведения метотрексата, повышение уровня трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина на 50% и более по сравнению с исходными) дозу лейковорина повышают, проводят форсированный алкалический диурез до 4,5 л/м^2. Уровень метотрексата определяется каждые 6 часов. При концентрации метотрексата на 48-й час > 1 мкмоль/л доза лейковорина рассчитывается по следующей формуле:

лейковорин (мг) = метотрексат (мкмоль/л) × вес пациента (кг).

Циклоспорин — иммуносупрессор, используется для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» при аллоТКМ. Относится к группе препаратов «критичной дозы» (*critical dose drug*). При неадекватном режиме дозирования даже небольшое повышение концентрации препарата в крови может привести к нежелательным реакциям (нефротоксичность, артериальная гипертензия); снижение концентрации до субтерапевтической приведет к недостаточной иммуносупрессии и отторжению трансплантанта.

Интраиндивидуальная вариабельность биодоступности определяет необходимость корректирования дозы циклоспорина. Дозу препарата выбирают с учетом массы тела пациента (мг/кг), лечение проводят при регулярном контроле концентрации в крови. Одной из причин колебаний биодоступности циклоспорина считается его непредсказуемое всасывание в ЖКТ, обусловленное зависимостью от состояния ЖКТ, количества желчи в просвете кишки, времени после трансплантации, возможно, от генетического полиморфизма.

На всасывание препарата значительное влияние оказывает длина тонкого кишечника. У детей по мере увеличения длины кишечника дозы циклоспорина, необходимые для поддержания терапевтического уровня, снижаются. У пациентов с нарушенной функцией почек или печени время полувыведения циклоспорина сокращается.

В течение долгого времени для мониторинга циклоспорина использовалось значение C_0 (*trough concentration, predose concentration*) — концентрация препарата в крови до приема очередной дозы, т. е. минимальная концентрация, достигаемая между двумя приемами препарата. На основании такого подхода были предложены границы терапевтического диапазона циклоспорина, однако необходимо отметить, что данные значения являются примерными, зависят от времени после трансплантации, функционирования органов, степени циклоспориновой токсичности, а также от аналитического метода, используемого для измерения концентрации.

Мониторинг на основе C_0 до сих пор используется многими трансплантационными центрами, но его информативность ставят под сомнение. Предпочтительным для терапевтического лекарственного мониторинга циклоспорина является использование точки C_2 (C_2, C_3 — концентрации на 2-й и 3-й час после приема препарата). Доказано, что этот показатель тесно коррелирует с AUC_{0-12}, т. е. адекватно предсказывает экспозицию циклоспорина. Преимуществом использования точки C_2, прежде всего для лабораторий, занимающихся терапевтическим лекарственным мониторингом, является простота измерения (однократный забор крови) и отсутствие существенной зависимости уровня целевой концентрации циклоспорина от используемого метода анализа.

Антибиотики. Гликопептиды. Концентрацию ванкомицина в крови необходимо определять лишь в некоторых случаях, например, при печеночно-клеточной недостаточности, при одновременном назначении с нефротоксичными препаратами (например, цисплатин, ифосфамид, метотрексат, НПВС). Динамическое наблюдение за концентрацией ванкомицина в крови дает возможность предупредить тяжелые токсические реакции: поражение почек и органов слуха, тромбофлебиты, дерматозы. Равновесная концентрация препарата в крови устанавливается через 30–40 ч после его применения. Максимальная концентрация составляет 20–40 мг/л, а минимальная — 5–10 мг/л. Исследования показывают, что у детей, страдающих онкологическими заболеваниями, сывороточная концентрация ванкомицина оказывается ниже, чем у здоровых детей, т. е. для достижения необходимого эффекта следует на-

значать более высокие дозы препарата. Также исследования показывают, что концентрация ванкомицина различается у онкологических больных в зависимости от вида опухоли, и мониторинг концентрации ванкомицина необходим для лучшего терапевтического эффекта и снижения возникновения побочных эффектов.

Аминогликозиды. Высокая частота серьезных побочных эффектов (поражение почек и слухового нерва, нервно-мышечная блокада), а также высокая частота колебания концентрации как у одного, так и у разных пациентов ставит аминогликозидные антибиотики в первый ряд препаратов, требующих мониторинга, особенно у маленьких детей. Для стрептомицина терапевтическая концентрация в крови колеблется от 5 до 40 мг/л, для канамицина — от 16 до 25 мг/л, для гентамицина — от 5 до 12 мг/л. Другие нефротоксические средства могут вызвать нарушение выведения аминогликозидов и повышение их концентрации в крови. Изменение концентрации антибиотиков этой группы наблюдается также при почечной недостаточности, дегидратации, ожогах, ожирении. Особенно следует обращать внимание на пациентов, которым одновременно назначены такие нефротоксические препараты, как цисплатин, изофосфамид и амфотерицин В.

Исследование системы гемостаза

У детей со злокачественными новообразованиями имеет место активация системы гемостаза, связанная с поступлением в кровь из опухоли высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активностью моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Обширные хирургические вмешательства, ПХТ и ЛТ, инфекционно-септические осложнения усиливают имеющиеся нарушения свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза, способствуя формированию различных форм ДВС синдрома с развитием полиорганной недостаточности и кровотечений. В этой связи исследование состояния системы гемостаза необходимо проводить с целью диагностики врожденных и приобретенных нарушений до начала лечения, а также для контроля эффективности корригирующей терапии.

Методика. Кровь берут из локтевой вены утром натощак в специальные пробирки с антикоагулянтом — цитратом натрия. Исследование системы гемостаза проводят в плазме крови при помощи приборов с использованием тестовых наборов. Автоматические анализаторы гемостаза (STA-R Evolution и STA Compact) с системой внутреннего и внешнего контроля качества являются наиболее точными и надежными. Агрегацию тромбоцитов изучают на агрегометрах (Chrono-log) с индукторами агрегации.

Интерпретация. Лабораторная диагностика нарушений свертывающей системы крови включает скрининговые тесты, позволяющие исключить значительные дефекты отдельных звеньев системы гемостаза, и дополнительные исследования маркеров активации (расширенная коагулограмма). При вы-

полнении первичного скрининга считают количество тромбоцитов, определяют активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, концентрацию фибриногена, протромбиновый тест по Квику. Основные скрининговые тесты (протромбиновый тест и АЧТВ) используют для оценки состояния плазменного звена гемостаза, диагностики волчаночного антикоагулянта и контроля за лечением антикоагулянтами.

Направление дальнейших исследований зависит от клинических признаков и результатов первичного анализа. При обнаружении гипокоагуляции (кровоточивости) изучают функции тромбоцитов, определяют фактор Виллебранда, α_2 –антиплазмин, XIII фактор, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Для диагностики острых коагулопатических кровотечений во время операции и в раннем послеоперационном периоде определяют АЧТВ, протромбиновое время, концентрацию фибриногена, агрегацию тромбоцитов, уровень Д-димера.

При наличии признаков гиперкоагуляции и тромбообразования исследуют маркеры активации свертывающей системы крови, компоненты антикоагулянтного (антитромбин III, протеин С и S) и фибринолитического звена (плазминоген) гемостаза.

Маркеры активации системы гемостаза включают: Д-димеры, тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты протромбина (F1 + 2), растворимые комплексы мономеров фибрина, фибринопептид А, продукты деградации фибриногена/фибрина, плазмин-α_2 — антиплазминовый комплекс, фактор 4 тромбоцитов (PF4), β-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, фактор XIIa.

Контроль адекватности и безопасности терапии прямыми антикоагулянтами производят при помощи тестов АЧТВ, тромбинового времени, анти-Ха активности. Терапевтический диапазон для лечения гепаринами рекомендуется в пределах 0,5–1,0 анти-Ха- МЕ/мл. Больным, получающим непрямые антикоагулянты, определяют протромбиновое время и АЧТВ. Результаты протромбинового теста оценивают по международному нормализованному отношению, которое составляет 2–3.

Продолжительность и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера).

Эндоскопия в детской онкологии

В последние десятилетия в современной медицине широкое распространение получили методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, которые позволяют обходиться без широких открытых хирургических вмешательств. Наиболее активно это направление в медицине развивается в отношении исследования полых органов. Это органы ЖКТ, дыхательных путей, мочевой и половой систем и др. Эта группа методов, позволяющих визуально оценить состояние внутренних органов в режиме реального времени, а также при необходимости провести ряд дополнительных диагности-

ческих и лечебных манипуляций, объединяется единым понятием «эндоскопия» (от лат. *endos* — внутри, *scopia* — осматривать).

Методы эндоскопической диагностики у детей в онкологии

1. Фиброскопия верхних дыхательных путей:
   - передняя эпифарингоскопия;
   - задняя эпифарингоскопия;
   - ларингоскопия.
2. Фибробронхоскопия.
3. Фиброэзофагогастродуоденоскопия.
4. Колоноскопия.
5. Лапароскопия.

Подготовка к исследованию и методы обезболивания. Выбор метода обезболивания фиброскопии верхних дыхательных путей и фиброгастроскопии проводится с учетом индивидуальных особенностей каждого клинического наблюдения и зависит от возраста ребенка, его состояния, конкретных задач исследования. Обязательным является обезболивание при выполнении эндоскопической биопсии. У детей старшей возрастной группы основным способом обезболивания является поверхностная анестезия, для которой применяется 2% раствор лидокаина. Исследования под местной анестезией проводятся также у контактных, эмоционально устойчивых детей младшего возраста.

Для осуществления фиброскопии верхних дыхательных путей раствор анестетика распыляется с помощью специального распылителя, либо применяются препараты в виде официнального аэрозоля. При необходимости осмотра носоглотки через полость носа проводится анестезия слизистой оболочки носа с одной или обеих сторон, при осмотре через полость рта — анестезия зева и слизистой оболочки ротоглотки. В каждом конкретном случае решается вопрос о необходимости дополнительной анестезии поверхности тех или иных структур: дополнительная анестезия осуществляется путем орошения необходимой поверхности раствором анестетика с помощью шприца по катетеру, подведенному к нужной зоне через инструментальный канал эндоскопа.

Во всех случаях общее количество 2% раствора лидокаина не должно превышать 2–4 мл на одно исследование. Аллергические или токсические реакции на анестетик не отмечались ни в одном наблюдении.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия у детей старше 5–6 лет выполняется под местной анестезией раствором лидокаина (2% — 2,0–4,0 мл) либо с помощью официнального аэрозоля лидокаина. У детей, не достигших 5–6-летнего возраста, исследование проводится под внутривенным наркозом, колоноскопия и лапароскопия всем больным выполняется под общим обезболиванием специалистом-анестезиологом.

Эндоскопия верхних дыхательных путей

Новообразования верхних дыхательных путей у детей являются недостаточно изученными заболеваниями, у большинства из них лечение начинается на III–IV стадиях заболевания. Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей являются высокочувствительными к лекарственному, лучевому и химиолучевому методам лечения, основной причиной неудовлетворительных результатов является их поздняя диагностика. Поэтому вопросы своевременной диагностики являются главными в детской онкологии.

Показания к эндоскопическому исследованию верхних дыхательных путей

- При подозрении на опухоль верхних дыхательных путей.
- Для дифференциальной диагностики предопухолевой и опухолевой патологии.
- При наличии метастазов в лимфатических узлах шеи из невыявленного первичного очага.
- При наличии опухоли для уточнения границ распространения процесса и взятия материала для морфологического исследования.
- При подозрении на лимфому периферических лимфатических узлов и/или ЖКТ для выявления поражения лимфосаркомой глоточного кольца Вальдейера.
- Для оценки эффективности в процессе лучевого или химиолучевого лечения.
- Для оценки результатов по окончанию лечения больного.
- В процессе эндоскопического мониторинга после излечения больного.
- Противопоказаний к выполнению эндоскопического исследования верхних дыхательных путей практически не существует.

Новообразования полости носа. Симптомы заболевания зависят от локализации опухоли в полости носа, формы роста, распространенности процесса и сопутствующего реактивного воспаления окружающих тканей. Новообразования, расположенные на нижней и средней носовых раковинах, обычно довольно рано вызывают нарушения носового дыхания и дренажной функции в отличие от опухоли, локализующейся в верхних отделах.

Клиническая картина злокачественных опухолей полости носа у детей отличается от таковой у взрослых более ранним появлением местных первичных признаков, что обусловлено более узкими по сравнению со взрослыми носовыми ходами. Среди ранних признаков опухоли наблюдается нарастающее затруднение носового дыхания, появление слизистого, затем слизисто-гнойного отделяемого. При изъязвлении поверхности опухоли присоединяются носовые кровотечения. При локализации опухоли в верхней части полости носа появляются нарушения обоняния.

При опухолях придаточных пазух носа и верхней челюсти течение заболевания длительное время проходит под маской синуситов, в связи с чем про-

водится противовоспалительная терапия с включением физиотерапевтических процедур.

Болевой синдром встречается при поражении верхней челюсти, клеток решетчатого лабиринта и, особенно, распространении опухоли на основную пазуху и орбиту. Отмечаются боли различной интенсивности, иногда наблюдаются головные боли, гипертензионный синдром и черепно-мозговые расстройства.

Рост опухоли полости носа, клеток решетчатого лабиринта в сторону орбиты у детей довольно быстро вызывает офтальмологические расстройства, к которым относятся слезотечение, светобоязнь, ограничение подвижности и смещение глазного яблока. У детей злокачественные опухоли, особенно саркомы, в полости носа, придаточных пазухах и костей лицевого скелета, довольно быстро распространяются на соседние области, вызывают деформацию лица, альвеолярного отростка верхней челюсти, что приводит к расшатыванию зубов, деструкции твердого неба, орбиты.

При распространении опухоли в носо- или ротоглотку может появиться гнусавость, снижение слуха.

Осмотр полости носа начинается с передней риноскопии. Преддверие полости носа — это наиболее широкая часть. В этой области кожа переходит в слизистую оболочку. В норме слизистая оболочка полости носа гладкая, блестящая, плотная, розового цвета. Особое значение следует уделять осмотру среднего носового хода и полулунной щели при подозрении на воспалительный или опухолевый процесс придаточных пазух носа. При этих заболеваниях определяются патологическое отделяемое, опухолевые разрастания или инфильтрация слизистой оболочки.

При задней риноскопии осмотр производится через хоаны. В просвете хорошо видны задние концы носовых раковин. В норме они покрыты блестящей гладкой оболочкой розового цвета.

Доброкачественные опухоли полости носа. К наиболее часто встречаемым доброкачественным новообразованиям относятся сосудистые опухоли, полипы и папилломы.

Ангиома (гемангиома) — сосудистая опухоль, чаще всего располагается на носовой перегородке или на нижних носовых раковинах, служит источником частых носовых кровотечений. Встречающийся в передней части носовой перегородки так называемый кровоточащий полип является большей частью не чистой ангиомой, а ангиофибромой. Кровоточащие полипы хрящевого отдела носовой перегородки имеют красный цвет, округлую форму, гладкую поверхность. Этот вид ангиомы подлежит внутриносовому радикальному удалению путем резекции соответствующего участка носовой перегородки или путем электрокоагуляции.

Ангиофиброма в полости носа встречается значительно реже, чем в носоглотке, локализуется в задних отделах и, достигая значительных размеров, пролабирует в просвет носоглотки. Имеет характерную эндоскопическую картину: экзофитное бугристое образование насыщенного красного цвета с участками сероватого и багрового цвета, покрытое слизистой оболочкой с

выраженными расширенными сосудами. При взятии биопсии отмечается повышенная кровоточивость. Опухоль обладает деструирующим ростом и может прорастать в придаточные пазухи, глазницу и полость черепа.

Полипы полости носа — доброкачественные новообразования, которые возникают в результате отека и разрастания ограниченных участков слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух.

Однажды образовавшись, полипы начинают расти, и через определенное время грозди полипов приводят к затруднению носового дыхания и нарушению обоняния. Полипы полости носа представляют собой полупрозрачные экзофитные образования, мягкой консистенции, покрытые слизистой оболочкой розового или розово-красного цвета (рис. 4.1).

Основной локализацией полипов является верхний и средний (рис. 4.2) носовые ходы.

Хоанальный полип является особой клинической формой полипов полости носа и проявлением полипозно-кистозного гайморита.

Папиллома чаще всего локализуется на нижних носовых раковинах или носовой перегородке. Небольшие папилломы полости носа могут быть случайной находкой при передней риноскопии. Это образования округлой формы, розового, белесо-розового или розово-серого цвета, размерами от нескольких миллиметров до 1 см, легко кровоточат при контакте. Встречаются в виде множественных разрастаний, которые заполняют просвет носового хода. Окружающая слизистая оболочка не изменена. Поверхность папилломы может быть покрыта роговым налетом белесого цвета. Папиллома растет относительно медленно, часто рецидивирует после удаления. Упорное рецидивирование, появление инфильтрации окружающей слизистой оболочки и/или костной деструкции свидетельствует о малигнизации папилломы. Несмотря на характерную эндоскопическую картину, окончательный диагноз устанавливается только после гистологического исследования.

Злокачественные опухоли полости носа. Среди опухолей полости носа основную группу составляют больные эстезионейробластомой.

Эстезионейробластома — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток обонятельного нейроэпителия; локализуется в стенках полости носа, носовой части глотки и в решетчатом лабиринте (рис. 4.3, 4.4).

Визуальная эндоскопическая картина характеризуется наличием округлого или вытянутого образования с гладкой поверхностью, расположенного в верхнем отделе полости носа. Цвет опухоли варьирует от бледно-розового до синевато-серого, иногда багрового. В половине случаев отмечается наличие эрозированного участка с плотным белым налетом. Консистенция опухоли при инструментальной пальпации тугоэластическая. Опухоль обладает деструирующим ростом. Окружающая слизистая оболочка гиперемирована, пастозна, инфильтрирована. Риноскопия позволяет не только распознать наличие опухоли в полости носа, но и определить границы распространения и переход на носоглотку. В связи с деструирующим ростом опухоли для оцен-

ки состояния придаточных пазух носа и костей лицевого скелета необходимо рентгенологическое исследование.

Рабдомиосаркома полости носа встречается преимущественно в детском или юношеском возрасте и является второй по частоте злокачественной опухолью данной локализации у детей. При этом наблюдается деформация носа, сужение просвета преддверия и полости носа. Со стороны преддверия полости носа определяется выбухание тугоэластической консистенции, без четких границ. Поверхность опухоли бугристая, цвет белесовато-серый, тусклый, может быть изъязвление опухоли с некротическим налетом, характерны плотная или плотноэластическая консистенция. При биопсии кровоточивость отсутствует.

По макроскопической картине РМС отличается от рака, который по сравнению со взрослыми у детей встречается редко. К отличительным признакам РМС относятся белесовато-серый цвет, плотная консистенция, отсутствие кровоточивости при биопсии, большая вероятность поражения мягкого неба. У детей встречается преимущественно эмбриональная РМС.

Рак слизистой оболочки полости носа встречается редко. Опухоль имеет вид бугристых опухолевых разрастаний насыщенного красного цвета с инфильтрацией окружающих тканей. На поверхности опухоли определяются серозные или гнойно-серозные корочки. Поверхность опухоли может быть изъязвлена и частично прикрыта некротическим налетом.

Новообразования носоглотки. Носоглотка занимает первое место по числу поражения злокачественными новообразованиями среди всех локализаций ЛОР-органов и составляет 25–30% солидных опухолей верхних дыхательных путей.

Носоглотка у детей занимает особое положение, как по частоте и разнообразию злокачественных опухолей, так и по труднодоступности для проведения обычной зеркальной фарингоскопии. Другой важной особенностью этого отдела верхних дыхательных путей у детей является выраженная гипертрофия глоточной миндалины — аденоиды, которую необходимо дифференцировать с опухолевой патологией, особенно с лимфомой.

Основная патология, выявленная в носоглотке у детей, — лимфома. Среди солидных опухолей преобладает рак носоглотки.

Рак носоглотки чаще всего характеризуется экзофитной формой роста. Реже встречаются опухоли с эндофитной и смешанной формами роста. Поверхность экзофитной опухоли всегда бугристая, цвет розовый с различной степенью интенсивности, иногда подчеркнут сосудистый рисунок (рис. 4.5). При изъязвлении поверхности опухоли дно язвы бугристое, темно-красного цвета, местами покрыто серым некротическим не снимающимся налетом (рис. 4.6). Края язвы подрыты и окружены бугристыми разрастаниями. Консистенция раковой опухоли может быть различной, характерным признаком является кровоточивость при биопсии.

Основной локализацией опухоли в полости носоглотки является свод с распространением на одну из боковых стенок. При далеко зашедших процес-

сах опухоль может поражать все стенки носоглотки, распространяться на полость носа и ротоглотку.

Эндофитные формы роста рака носоглотки особенно трудны для диагностики. Для эндофитных форм рака носоглотки характерна локализация в области боковых стенок, в передней трети свода носоглотки и в месте соединения сошника и свода носоглотки.

Эндофитные формы обычно представлены в виде плоского несколько выбухающего инфильтрата небольших размеров без нарушения целостности слизистой оболочки (рис. 4.7–4.9). По окраске плоский инфильтрирующий рак почти не отличается от окружающей слизистой оболочки. Плоские эндофитные формы крайне трудны для диагностики даже с помощью эндоскопического осмотра, поэтому для морфологического исследования необходимо брать материал из каждого подозрительного участка .

Смешанные формы роста рака носоглотки чаще исходят из задней стенки или свода (рис. 4.10). В опухолевый процесс обычно вовлекаются несколько стенок, т. е. границы распространенности значительно больше, чем в двух предыдущих формах роста. Эти опухоли имеют более интенсивную окраску или представлены язвой с мелкобугристым дном и крупными бугристыми разрастаниями по краям.

Рабдомиосаркома носоглотки является наиболее часто встречаемой опухолью среди всех отделов верхних дыхательных путей. Пик заболеваемости приходится на 4–7 и 11–15 лет.

Рабдомиосаркома имеет вид экзофитной опухоли с крупнобугристой поверхностью, белесовато-розового цвета. Консистенция опухоли плотная, при инструментальной пальпации не кровоточит. Наиболее частой локализацией РМС в носоглотке является область мягкого неба с распространением на прилегающие стенки, главным образом, одну из боковых. Рабдомиосаркома может распространяться на полость носа и ротоглотку. Крайне редко отмечается изъязвление на отдельном участке. При биопсии опухоли кровоточивости практически не отмечается.

Эстезионейробластома — опухоль, не характерная для носоглотки, в основном встречается в полости носа. При локализации в носоглотке поражает передний отдел, локализуется в прехоанальной области или передней трети свода. Визуальная картина такая же, как и при локализации в полости носа.

Доброкачественные опухоли носоглотки. Доброкачественные опухоли носоглотки у детей довольно однородны по своей патогенетической принадлежности. Юношеская *ангиофиброма* является самой распространенной доброкачественной опухолью этой локализации. Опухоль построена из плотной соединительной ткани, содержит большое количество эластических волокон и кровеносных сосудов (рис. 4.11). Встречается обычно у юношей в период полового созревания.

Как правило, ангиофиброма диагностируется при достижении больших размеров, когда опухоль выполняет большую часть или весь просвет носоглотки, распространяясь в полость носа или ротоглотку. Опухоль исходит из

свода носоглотки, имеет вид экзофитного образования, покрытого гладкой и блестящей слизистой оболочкой розового цвета с выраженным сосудистым рисунком. При взятии биопсии отмечается значительное и продолжительное кровотечение из опухоли.

Фиброма и хондрома имеют схожую между собой картину. Преимущественная локализация — задний угол и задняя стенка, имеют вид эндофитного образования, покрытого блестящей, гладкой слизистой оболочкой. После взятия биопсии отмечается незначительная кровоточивость.

Из неопухолевой патологии в основном приходится встречаться с аденоидными вегетациями, представляющими собой гипертрофию глоточной миндалины.

По визуальной эндоскопической картине выделяют четыре макроскопических типа.

I тип. Характерны утолщенные складки глоточной миндалины, расположенные симметрично в области свода носоглотки или в области свода и задней стенки, складки могут прикрывать хоаны на $^1/_3$, реже на $^2/_3$ просвета. Особенностью этого типа аденоидов является то, что они никогда не занимают весь объем полости носоглотки и не закрывают хоаны полностью.

II тип. Складки миндалины расположены на подушкообразном утолщении мягких тканей. Складки всегда симметричные, поверхность гладкая, цвет розовый или бледно-розовый, консистенция мягко эластическая. Такие аденоиды прикрывают хоаны на ⅔ или закрывают полностью.

III тип. Характерно диффузное утолщение мягких тканей свода и задней стенки носоглотки с бугристой поверхностью, цвет бледно-розовый, консистенция мягкая или мягко эластическая, полностью закрывают просвет хоан.

IV тип. Представлен одиночными или множественными узлами с гладкой поверхностью, прикрывающими хоаны на $^1/_3$ или $^2/_3$ просвета.

Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике по макроскопической картине представляют аденоиды последних трех типов. Дифференциально-диагностические критерии аденоидов и лимфомы носоглотки представлены ниже.

Новообразования ротоглотки. Область ротоглотки у детей считается наиболее доступным для визуального осмотра отделом верхних дыхательных путей. Опухолевое поражение ротоглотки встречается реже, чем новообразования носоглотки.

Крупные скопления лимфоидной ткани в ротоглотке обусловливают разнообразие гистологических структур новообразований ротоглотки и создают значительные трудности для морфологической дифференцировки гистогенетической принадлежности недифференцированных опухолей.

Наиболее частой патологией среди **злокачественных опухолей ротоглотки** является лимфома небных миндалин. Рабдомиосаркома — вторая по частоте поражения злокачественная опухоль ротоглотки у детей. Пик заболеваемости приходится на 4–7 и 11–15 лет. Основной локализацией является боковая стенка ротоглотки. Экзофитная форма роста характерна для РМС в детском

возрасте. Поверхность опухоли крупнобугристая, тусклая. Цвет опухоли варьирует от ярко-красного до белесовато-серого. Сосудистый рисунок не выражен. При пальпации опухоль имеет плотную или тугоэластическую консистенцию.

Из **доброкачественных новообразований в ротоглотке** встречаются: папиллома, папилломатоз, гемангиома, ангиома, лимфангиома и опухоли парафарингеальной локализации, вызывающие вторичные изменения со стороны ротоглотки.

Из неопухолевой патологии наиболее часто встречается гипертрофия небных миндалин.

Для гипертрофии характерно диффузное, равномерное увеличение миндалины. Консистенция миндалин мягкая или эластическая. В трети наблюдений отмечается изолированная гипертрофия небных миндалин. В остальных случаях встречается гипертрофия нескольких миндалин глоточного кольца. Наиболее часто имеет место сочетание гипертрофии небных и глоточной миндалин.

Одиночная гипертрофия язычной миндалины в детском возрасте в отличие от взрослых не наблюдается.

Сходство визуальных картин при лимфоме и гипертрофии миндалин глоточного кольца не позволяет быть абсолютно уверенным в постановке диагноза только на основании осмотра. Поэтому во всех случаях производится биопсия миндалин.

Опухолевое поражение гортани в детском возрасте встречается крайне редко. Из злокачественных опухолей наблюдается РМС вестибулярного отдела гортани.

Рабдомиосаркома встречается в возрасте 7–9 лет, локализуется в области черпалонадгортанных складок. Эндоскопическая картина характеризуется наличием бугристого подслизистого образования. Слизистая оболочка блестящая, насыщенного красноватого цвета. Движения в области пораженной черпалонадгортанной складки ограничены. Для верификации диагноза выполняется лестничная биопсия или пункция.

Папиллома — наиболее часто наблюдаемая доброкачественная эпителиальная опухоль гортани. Клинически выделяют два основных типа плоскоклеточной папилломы: ювенильный тип, обычно в виде множественных образований (папилломатоз), и плоскоклеточные папилломы у взрослых, чаще одиночные.

Папилломы у детей располагаются чаще всего в области голосовых складок (рис. 4.12). При прогрессировании заболевания папилломы распространяются за пределы голосовых складок, поражая вестибулярный, подскладочный отделы гортани и трахею (рис. 4.13–4.15). После удаления папилломы склонны к частому рецидивированию. В некоторых случаях с наступлением половой зрелости может наступить спонтанное самоизлечение.

Папилломы гортани появляются в любом возрасте, но чаще всего первые признаки опухоли возникают в возрасте моложе 5 лет, обычно на 2-м году жизни. Начальным симптомом является охриплость, которая постепенно пе-

реходит в афонию. По мере сужения просвета гортани возникают явления прогрессирующего стеноза дыхательных путей.

При эндоскопическом осмотре папилломы гортани имеют характерный внешний вид. Определяется неровная мелкозернистая или мелкодольчатая поверхность опухоли. Папилломатозные разрастания внешне напоминают цветную капусту. Цвет их бледно-розовый с сероватым оттенком. Ювенильные папилломы обычно очень рыхлые и легко кровоточат при контакте.

Ларингоскопия позволяет выявить функциональные нарушения гортани в детской практике.

Парезы и параличи периферического происхождения могут быть вызваны разнообразными факторами. В детской онкологии они обусловлены в первую очередь РЩЖ, лимфомами средостения, метастазами и солидными опухолями средостения, метастазами в лимфатические узлы шеи. Парезы и параличи возвратного нерва могут возникнуть после хирургических вмешательств на шее, органах грудной полости, трахее и пищеводе. При этом парез может наступить в результате нарушения питания нерва во время хирургического вмешательства, что нередко наблюдается при операциях на щитовидной железе. Парез гортани может быть временным, при сохранении возвратного нерва, но при его пересечении наступает стойкий паралич. В связи с этим все дети перед и после хирургического вмешательства на щитовидной железе обязательно должны быть осмотрены эндоскопически. Хорошая переносимость эндоскопического исследования служит основанием для рекомендации его применения при динамическом контроле эффективности логовосстановительной терапии, обеспечивающей восстановление дыхательной и голосовой функции в послеоперационном периоде.

Высокая разрешающая способность эндоскопического метода в детской онкологии может использоваться, так же как и у взрослых, с целью оценки эффективности проводимой терапии, а также для выявления реактивных изменений верхних дыхательных путей при использовании ЛТ на область головы и шеи.

Лимфаденоидное глоточное кольцо Пирогова–Вальдейера. Кольцо Пирогова—Вальдейера образовано подслизистыми скоплениями лимфоидной ткани глотки. Крупные скопления образуют миндалины. Наиболее крупные — небные миндалины (I и II) — располагаются между небными дужками. По своей форме они похожи на миндаль, что и послужило их названию. В своде носоглотки находится глоточная (III) миндалина, на корне языка — язычная (IV) миндалина. Скопления лимфоидной ткани вблизи устьев слуховых труб называются трубными миндалинами (V и VI). В области вестибулярного отдела гортани подслизисто расположены скопления лимфоидной ткани, которые образуют гортанную (VII) миндалину.

Мелкие подслизистые скопления лимфоидной ткани, разбросанные на задней стенке ротоглотки, носят название фолликул, более крупные — гранул. На боковых стенках ротоглотки иногда выделяются валикообразные выступы лимфоидной ткани, называемые боковыми валиками.

Все эти скопления образуют глоточное кольцо Пирогова—Вальдейера, которое является частью единой периферической лимфаденоидной системы.

Наиболее частой онкологической патологией, первично поражающей глоточное кольцо, является НХЛ, которая рассматривается как самостоятельная клинико-морфологическая форма.

Выделяют следующие макроскопические формы НХЛ глоточного кольца.

I. Энфитная форма роста.
   Плоская.
   Выбухающая:
   а) без изъязвления;
   б) с изъязвлением.
II. Экзофтная форма роста:
   а) без изъязвления;
   б) с изъязвлением.

Лимфома глоточной миндалины встречается чаще, чем в других миндалинах глоточного кольца. Макроскопически лимфомы глоточной миндалины у детей отличаются большим разнообразием (рис. 4.16–4.18).

Эндофитная форма роста лимфомы — наиболее распространенный вариант, что связано с генезом развития лимфомы из подслизистого скопления лимфоидной ткани. Во всех случаях это увеличенная носоглоточная миндалина. Из-за подслизистого роста опухоли лимфома по внешним признакам напоминает аденоиды у детей. Чаще наблюдается опухоль в виде утолщения мягких тканей свода носоглотки со складчатой, дольчатой поверхностью. Слизистая оболочка, покрывающая опухоль, приобретает серовато-розовый оттенок, рыхлая, блестящая. Поражение слизистой оболочки является следующим этапом развития лимфомы, и тогда появляется шероховатость и тусклость поверхности. Аденоидные складки утолщены, основание их инфильтрировано. При рассмотрении с небольшого расстояния поверхность их слегка бугристая. По консистенции опухоль мягко эластическая или эластическая. Особенностью лимфом при биопсии является незначительная кровоточивость, материал получается больше браншей биопсийных щипцов.

Эрозий и изъязвлений слизистой оболочки у данного вида лимфом не наблюдается.

При выбухающей форме отмечается увеличение глоточной миндалины (до III–IV ст.), которая пролабирует в просвет носоглотки. Складки инфильтрированы и собраны в виде узла, что иногда бывает при аденоидах носоглотки. Поверхность опухоли гладкая или плоскобугристая, имеет бледно-розовый цвет с сероватым оттенком. Слизистая оболочка как бы растянута, имеет ячеистый вид, тусклая. При инструментальной пальпации опухоль имеет более плотную консистенцию, чем эндофитная форма лимфомы носоглотки.

Экзофитная форма роста — редко встречающийся вид лимфом носоглотки. Опухоль имеет вид округлого экзофитного единичного образования или состоящего из двух опухолевых образований (рис. 4.19). Слизистая оболочка,

покрывающая опухоль, серо-розового цвета, выглядит гладкой, резко растянутой и истонченной.

На поверхности опухоли могут встречаться эрозированные участки слизистой оболочки, обычно без налетов или с налетом, который можно снять путем аспирации. При инструментальной пальпации опухоль тугоэластичной консистенции. Эту форму роста лимфомы, особенно при наличии изъязвленных участков слизистой оболочки (рис. 4.20), по визуальной картине сложно отличить от рака носоглотки.

Лимфома трубной миндалины у детей во всех наблюдениях сочетается с лимфомой глоточной миндалины и во всех случаях имеет эндофитную форму роста без изъязвления. При эндоскопическом исследовании боковых стенок носоглотки наряду с выявленной патологией в своде определяется подслизистый инфильтрат в розенмюллеровской ямке, который распространяется на трубный валик (рис. 4.21). Устье слуховой трубы сужено, что вызывает явления евстахеита и жалобы на понижение слуха и заложенность уха. Трубный валик плохо дифференцируется на боковой стенке носоглотки. Поверхность опухолевого инфильтрата выглядит неровной, консистенция тугоэластическая. Слизистая оболочка серовато-розового цвета, при плоской форме — блестящая, при выбухающей — тусклая, шероховатая.

Сочетанное поражение трубной миндалины может быть одно- и двусторонним и распознается только при эндоскопическом исследовании.

Лимфома небной миндалины является основной опухолевой патологией ротоглотки в детской клинике (рис. 4.22–4.23). Небные миндалины могут быть увеличены незначительно, но чаще наблюдается существенное увеличение миндалин, когда опухоль достигает средней линии глотки и даже переходит за ее пределы. Миндалина диффузно увеличена, поверхность бугристая. Слизистая оболочка приобретает серовато-розовый оттенок, шероховатость, отсутствует блеск, характерный для нормальной слизистой оболочки. Консистенция тугоэластическая. Иногда миндалина достигает больших размеров и перекрывает просвет ротоглотки. В этих случаях слизистая оболочка резко истончается. Чередуются участки синего и багрового цвета, что свидетельствует о кровоизлиянии и некрозе внутри миндалины. При преимущественном поражении нижнего полюса миндалины он спускается и достигает надгортанника.

Поражение небных миндалин наблюдается как одностороннее, так и двустороннее. В последнем случае трудно дифференцировать с гипертрофией небных миндалин.

Поражение лимфомой язычной и гортанной миндалин у детей не наблюдается.

В большинстве наблюдений определяется поражение лимфомой одной из миндалин глоточного кольца. Среди сочетанного поражения нескольких миндалин глоточного кольца чаще всего встречается поражение глоточной и небных миндалин, затем трубной и глоточной. Знание распространенности опухолевого процесса в пределах глоточного кольца необходимо при выборе тактики лечения, оценке эффективности проводимой терапии, так как рег-

рессия лимфомы происходит неравномерно в различных миндалинах. Наиболее чувствительными к лечению являются небные миндалины.

Изменения, описанные выше и характерные для лимфом, устанавливаются у детей только при фиброскопическом исследовании. Зеркальным методом распознается только экзофитная форма роста опухоли преимущественно в небных миндалинах.

Дифференциально-диагностические признаки лимфом глоточного кольца. В результате анализа эндоскопических проявлений у 117 больных НХЛ с поражением миндалин глоточного кольца и у 85 с гипертрофией миндалин глоточного кольца разработаны дифференциально-диагностические критерии, позволяющие врачам-эндоскопистам с большей уверенностью высказываться об истинном характере патологического состояния.

Основными признаками, обнаруживаемыми при эндоскопическом исследовании и позволяющими с большей определенностью высказаться о характере патологического процесса при возникновении дифференциально-диагностических затруднений между НХЛ и гипертрофией лимфоидной ткани глоточного кольца (табл. 4.3), являются:

- изолированное поражение одной из парных (небной, трубной) миндалин либо сочетанное поражение одной из них с другими миндалинами глоточного кольца; характерно для НХЛ, нехарактерно для гипертрофии миндалин;
- вовлечение в патологический процесс соседних с миндалиной анатомических структур (передней и задней дужек, трубного валика и др.); характерно для НХЛ, нехарактерно для гипертрофии миндалин;
- наличие изъязвления миндалины; характерно для НХЛ, нехарактерно для гипертрофии миндалин;
- серая или серо-розовая окраска поверхности миндалины характерна для НХЛ, нехарактерна для гипертрофии миндалин;
- ярко-красная окраска поверхности миндалины; характерна для одной из частных форм проявления гипертрофии миндалин — аденоидита, нехарактерна для НХЛ;
- тусклая поверхность миндалин нередко наблюдается при НХЛ, нехарактерна для гипертрофии миндалин;
- бугристая поверхность миндалины; характерна для НХЛ, нехарактерна для гипертрофии миндалин;
- гладкая поверхность миндалин более характерна для гипертрофии миндалин, менее — для НХЛ;
- кровоточивость при инструментальной пальпации нехарактерна для НХЛ, характерна для острых и хронических аденоидитов, как частного проявления гипертрофии миндалин;
- фрагментация ткани миндалины во время эндоскопической биопсии, характеризующаяся получением фрагмента ткани, превышающего по своему объему объем браншей биопсийных щипцов, характерна для НХЛ, нехарактерна для гипертрофии миндалин;

- сопутствующая гиперплазия лимфоидных фолликулов слизистой оболочки задней стенки глотки характерна для гипертрофии миндалин как частное проявление гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца, нехарактерна для НХЛ.

Таблица 4.3. Эндоскопические дифференциально-диагностические критерии неходжкинских лимфом и гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца (1 — характерно; 2 — менее характерно; 3 — нехарактерно)

Эндоскопический признак	НХЛ			Гипертрофия		
	1	2	3	1	2	3
Поражение одной из парных миндалин	+	–	–	–	–	+
Поражение обеих парных миндалин	–	–	+	+	–	–
Сочетанное поражение 2 и более миндалин	+	–	–	+	–	–
Равномерное изменение миндалины	–	–	+	+	–	–
Неравномерное изменение миндалины	+	–	–	–	–	+
Вовлечение соседних структур	+	–	–	–	–	+
Наличие изъязвления миндалины	+	–	–	–	–	+
Серо-розовая/серая окраска	+	–	–	–	–	+
Ярко-красная окраска	–	–	+	–	+	–
Блестящая поверхность миндалины	+	–	–	+	–	–
Тусклая поверхность миндалины	–	+	–	–	–	+
Бугристая поверхность миндалины	+	–	–	–	–	+
Гладкая поверхность миндалины	–	+	–	+	–	–
Сопутствующая лимфофолликулярная гиперплазия	–	–	+	+	–	–
Кровоточивость при биопсии	–	–	+	+	–	–
Фрагментация ткани при биопсии	+	–	–	–	–	+

Тем не менее окончательная идентификация патологического состояния должна основываться на результатах комплексной диагностики, решающее значение в которой имеет морфоиммунологический метод исследования.

Бронхоскопия

Проводится со следующими целями:

- Для оценки локализации, характера и выраженности воспалительного процесса в бронхах (рис. 4.24) и, при необходимости, забора содержимого для цитологического или бактериологического исследования.
- Санационная бронхоскопия в послеоперационном периоде.
- Бронхоскопия с проведением бронхоальвеолярного лаважа — эффективного метода получения диагностической информации при патологии легких. Клеточный состав бронхоальвеолярных смывов позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний легких.
- Бронхоскопия с целью интубации трахеи.
- Бронхоскопия в комплексной диагностике РЩЖ позволяет оценить подвижность голосовых складок, визуализировать прорастание опухоли щитовидной железы в стенку трахеи (рис. 4.25).

- Бронхоскопия в диагностике лимфом с поражением лимфатических узлов средостения (рис. 4.26). Оценивается компрессия извне главных и долевых бронхов и наличие или отсутствие прорастания в слизистую оболочку бронхов.
- Диагностика рубцовых стенозов трахеи после закрытия трахеостомического отверстия.

Эзофагогастродуоденоскопия

Пищевод. Злокачественные опухоли у детей встречаются крайне редко при гематосаркомах с поражением пищевода. Доброкачественные: чаще имеют неэпителиальное происхождение (миомы, кисты, фиброзные полипы, фибромы, папилломы, липомы).

По макроскопическим признакам различаются внутрипросветные, внутристеночные и внеорганные образования.

Внутрипросветные могут вызывать дисфагию, при изъязвлениях — кровотечение.

Кисты пищевода могут быть окклюзионными, ретенционными, дубликатурными.

Внутренняя поверхность окклюзионных кист выстлана эпителием.

Ретенционные кисты (мукоцеле) исходят из глубоких подслизистых желез пищевода.

Дубликатурные кисты выстланы слизистой оболочкой, похожей на слизистую пищевода.

Доброкачественные опухоли пищевода визуализируются при эндоскопии как округлые или вытянутые в длину, четко отграниченные возвышения с гладкой поверхностью.

Эрозии или изъязвления обнаруживаются чаще при больших размерах опухолей.

Эпителиальные образования — полипы в пищеводе у детей встречаются только при тотальной форме ювенильного полипоза и при синдроме Пейтца—Егерса полипы гамартомного характера.

Фиброгастроскопия

Рак желудка в детском возрасте представляет большую редкость и, как правило, диагностируется поздно. Эндоскопическая картина рака желудка у детей ничем не отличается от эндоскопической картины при запущенном раке желудка у взрослых. Из других злокачественных опухолей встречаются лимфомы, ретикулосаркомы, лейомиобластомы. Саркомы желудка относительно редки. Свыше 60% среди них составляют лимфомы, редко лейомиосаркомы. Примерно ⅔ злокачественных лимфом пищеварительного тракта локализуются в желудке. Злокачественная лимфома желудка может представлять собой самостоятельное заболевание либо проявление системного пора-

жения. Особое значение имеет дифференциация злокачественных лимфом от так называемых псевдолимфом (лимфобластоидный гастрит). Большие трудности могут возникать при дифференциальной диагностике лимфом и болезни Крона с локализацией в желудке или двенадцатиперстной кишке. Главным отличительным признаком болезни Крона являются продольные изъязвления (трещины), покрытые некротическими и гнойными наложениями, а также выделение из этих трещин сливкообразного гноя при надавливании биопсийными щипцами. Вторичное поражение желудка сходного типа может иметь место при плазмоцитоме, лейкемии, ЛХ, метастатическом поражении желудка. Лейомиосаркома также встречается редко. При эндоскопии она представляется больших размеров многоузловым новообразованием с изъязвлениями и некрозами части опухоли. Для гистологической идентификации следует применять расширенные биопсии.

Доброкачественные опухоли. Наиболее часто встречающимися доброкачественными опухолями желудка являются полипы — образования слизистой оболочки округлой или вытянутой формы, имеющие либо ножку различной длины и толщины, либо широкое основание. Одиночные аденоматозные полипы в желудке встречаются крайне редко, чаще бывают множественные полипы при ювенильном полипозе и синдроме Пейтца—Егерса.

При *ювенильном полипозе* количество полипов может быть большим, покрывающим всю слизистую оболочку. Цвет независимо от размеров ярко красный, поверхность глянцевая, имеются наложения светлой слизи или пленок фибрина. На маленьких полипах видны пятна белого цвета, которые при близком осмотре оказываются микроабсцессами. Полипы большого размера обычно имеют ножки, которые могут перекручиваться и повлечь за собой некроз и отторжение такого полипа. Слизистая оболочка желудка на участках, свободных от полипов, раздражена, зерниста, отечна, легко ранима.

Синдром Пейтца–Егерса — это врожденный полипоз гамартомного типа с пигментацией вокруг рта, на щеках, на тыле кистей и стоп, нередко с нарушением психического развития ребенка. Гамартомные полипы могут достигать огромных размеров, имеют округлую или неправильную, дольчатую форму, цвет от ярко- до темно-красного, поверхность может быть эрозирована, изъязвлена. Чаще располагаются на ножке.

Неэпителиальные опухоли: лейомиомы, липомы, нейрофибромы, бруннеромы. Располагаются в подслизистом слое, покрыты неизмененной слизистой. Гистологическая идентификация затруднена, если нет дефекта слизистой оболочки, покрывающей их. К числу других полиповидных образований желудка и двенадцатиперстной кишки относятся эктопии, в первую очередь эктопированная поджелудочная железа (рис. 4.27).

Одной из форм полиповидных поражений желудка является лимфофолликулярная гиперплазия или так называемый лимфатический полипоз. Слизистая оболочка органов ЖКТ богата лимфатической тканью. Гиперплазия лимфатических фолликулов наблюдается при ряде заболеваний, нередко носит ограниченный или диффузный характер (рис. 4.28). Лимфатические узлы

гиперплазируются при гастрите, язве желудка, полипах, нередко сочетаются с лямблиозом.

НХЛ двенадцатиперстной кишки встречается значительно реже, чем аналогичное поражение других отделов ЖКТ.

Анализ эндоскопической картины при НХЛ желудка и двенадцатиперстной кишки у детей показал многообразие макроскопических проявлений заболевания, систематизация которых в этой связи довольно затруднительна. Макроскопическая картина опухолевого поражения в целом укладывается в известные классификации макроскопических форм НХЛ у взрослых, однако в связи со значительно более агрессивным течением заболевание у детей обнаруживается во всех случаях в стадиях местно-распространенного поражения (рис. 4.29–4.39). По этой причине ряд эндоскопических характеристик опухоли отличается от таковых у взрослых, где нередко опухоль обнаруживается на стадиях ограниченного поражения. Можно выделить следующие признаки, обнаружение которых позволяет врачу-эндоскописту с большой степенью вероятности высказаться в пользу НХЛ желудка:

- наличие признаков злокачественного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, так как рак этой локализации в детском возрасте встречается значительно реже;
- сочетание патологических изменений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, характеризующихся признаками злокачественности, с визуальной картиной неизмененной слизистой оболочки в свободных от опухоли отделах этих органов, так как раку желудка свойственны предсуществующие выраженные фоновые изменения слизистой оболочки;
- сочетание патологических изменений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, характеризующихся признаками злокачественности, с визуальной картиной гиперплазии лимфоидных фолликулов слизистой оболочки этих органов свидетельствует в пользу НХЛ, поскольку лимфофолликулярная гиперплазия часто сопутствует НХЛ, при раке такая закономерность, по данным литературы, не прослеживается. Для НХЛ желудка и двенадцатиперстной кишки характерны сохраненная эластичность опухолевого инфильтрата при местно-распространенном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки;
- четкая отграниченность опухолевого инфильтрата;
- сохраненный блеск поверхности опухолевого инфильтрата;
- множественные, поверхностные, мелкие, четко ограниченные, разнообразной формы, плоские, рассеянные на поверхности опухолевого инфильтрата изъязвления;
- сохраненная, в различной степени выраженная моторика стенки желудка в зоне опухолевого поражения, отсутствие перистальтики наблюдается лишь в случаях массивного тотального поражения органа.

Сочетание отдельных или нескольких из указанных выше признаков усиливает уверенность врача-эндоскописта в соответствии обнаруженных изме-

нений НХЛ, правильная интерпретация этих признаков позволяет повысить эффективность визуальной диагностики данного заболевания у детей.

Окончательная оценка характера поражения, расцененного по результатам визуальнойэндоскопической диагностики как НХЛ, основывается на данных морфо-иммунологического исследования биопсийного материала.

Лейомиосаркома встречается редко. При эндоскопическом исследовании она представляется многоузловым образованием больших размеров с изъязвлениями и некрозами.

Колоноскопия

Колоноскопия в настоящее время является методом выбора в диагностике опухолевой патологии толстой кишки в онкологической клинике. Визуальная оценка характера поражения кишки и возможность взятия материала для морфоиммунологического исследования определяет преимущество этого метода по сравнению с другими диагностическими методами.

Показания к проведению колоноскопического исследования можно выделить в 4 группы.

I. Результаты ирригоскопии или других современных методов диагностики (виртуальная колоноскопия, УЗИ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др.):
   1) рентгенологически установленный диагноз опухоли кишки для его морфологической верификации;
   2) сомнительный рентгенологический диагноз или несоответствие данных ирригоскопии и клинической картины.

II. Для установления сопутствующей или вторичной патологии толстой кишки:
   1) полипы верхних отделов ЖКТ, выявленные при эзофагогастродуоденоскопии, и дистальных отделов ЖКТ, выявленные при ректороманоскопии;
   2) патология смежных органов (опухоли органов малого таза, забрюшинного пространства и органов брюшной полости);
   3) системные заболевания (лимфопролиферативные заболевания, амилоидоз, васкулиты, коллагенозы).

III. Жалобы и клинические признаки, характерные для повреждения толстой кишки:
   1) нарушение акта дефекации (запоры, поносы, неустойчивый стул);
   2) выделение крови при акте дефекации и патологические примеси в кале (слизь, гной);
   3) анемия.

IV. Исследование пациентов, относящихся к группам риска:
   1) пациенты с неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки. При длительном течении неспецифического язвенного ко-

лита или болезни Крона колоноскопия используется как метод раннего выявления опухолевой трансформации;
2) пациенты с семейным аденоматозом, являющимся наследственным заболеванием, исходом которого в большинстве случаев является рак толстой кишки;
3) пациенты с ранее обнаруженными мелкими полипами толстой кишки для уточнения динамики роста;
4) пациенты, перенесшие операцию эндоскопической полипэктомии, электроэксцизии неэпителиальной опухоли или электрорезекции слизистой по поводу эпителиальной опухоли, требуют динамического наблюдения, сроки которого определяются в зависимости от морфоиммунологической характеристики удаленного образования;
5) пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на толстой кишке по поводу злокачественных новообразований, неспецифических колитов.

Кроме того, в онкологической клинике колоноскопия используется для оценки эффективности ХТ некоторых злокачественных опухолей с поражением толстой кишки. В плановом порядке колоноскопия выполняется больным опухолями пищевода, которым планируется операция с толстокишечной пластикой.

Противопоказания к колоноскопии. К абсолютным противопоказаниям относятся все патологические состояния, при которых риск проведения исследования превышает его диагностическую ценность, а результаты исследования не имеют принципиального значения для выбора тактики лечения пациента. К ним относятся:

1) острая фаза нарушения мозгового кровообращения;
2) тяжелые степени сердечно-сосудистой, легочной и смешанной недостаточности;
3) нарушение ритма сердечной деятельности (пароксизмальная брадикардия, мерцательная аритмия и др.);
4) аневризма аорты или сердца;
5) острые воспалительные инфильтраты брюшной полости и подозрение на абсцесс брюшной полости;
6) тяжелые клинические формы (фульминантные) воспалительных заболеваний (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, ишемический колит, радиационный колит, дивертикулит). Болезнь Крона (рис. 4.40).

При выраженных патологических изменениях кишечной стенки, которые, как правило, наблюдаются при тяжелых клинических формах колитов или дивертикулита, колоноскопия может привести к развитию токсической дилатации или перфорации стенки толстой кишки.

Относительные противопоказания включают заболевания, при которых, несмотря на тяжесть состояния пациента, исследование выполняется по жизненным показаниям, поскольку его результаты играют важную роль в установлении правильного диагноза и выборе оптимальной тактики лечения:

- Острые воспалительные заболевания аноректальной зоны (анальная трещина, геморрой в стадии обострения, тромбоз геморроидальных узлов, парапроктит).
- Перитонит.
- Ранний послеоперационный период (хирургическое вмешательство на органах брюшной полости и малого таза).
- Гепатоспленомегалия.
- Напряженный асцит.
- Гидроторакс, гидроперикард.
- Тяжелые нарушения свертывающей системы крови.
- Геморрагические васкулиты.

Лечебная колоноскопия. В процессе проведения колоноскопии выполняются следующие лечебные вмешательства:

- Эндоскопическая полипэктомия, электрорезекция слизистой оболочки и эксцизия неэпителиальных опухолей.
- Реканализация и стентирование опухолей.
- Устранение заворота петель толстой кишки.
- Декомпрессия толстой кишки, применяемая в раннем послеоперационном периоде для лечения тяжелых форм динамической непроходимости, а также при синдроме острой толстокишечной псевдообструкции.
- Удаление инородных тел толстой кишки.

Экстренная диагностическая колоноскопия. В клинической практике используется довольно редко, что объясняется трудностями адекватной подготовки в короткие сроки и тяжестью состояния обследуемых больных.

Показания к этому виду исследования:

- Клиническая картина частичной или полной обтурационной кишечной непроходимости. Цель исследования — определить характер непроходимости (динамическая, механическая), при выявлении обтурации просвета — оценить степень его сужения и определить уровень локализации патологического процесса.
- Клиническая картина толстокишечного кровотечения. Цель — выявить причины кровотечения и его характера, а также возможности его устранения.
- Инородные тела ЖКТ.

Противопоказания в большинстве случаев имеют относительный характер. К ним относятся:

- Тяжелое состояние больного, обусловленное нарушением мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой и легочной недостаточностью.
- Геморрагический шок.
- Клиническая картина перитонита.
- Клинико-рентгенологическая картина тонкокишечной непроходимости.

Все опухоли толстой кишки делятся на злокачественные и доброкачественные. Выделяют следующие группы опухолей (ВОЗ, 1981).

I. Эпителиальные опухоли.
   А. Доброкачественные.
   Б. Злокачественные.
II. Карциноиды.
III. Неэпителиальные опухоли.
   А. Доброкачественные. Липомы толстой кишки. Гемангиома толстой кишки (рис. 4.41–4.42).
   Б. Злокачественные.
IV. Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани.
   Неклассифицированные опухоли.
   Вторичные опухоли.
   Опухолеподобные поражения.
   А. Гамартомы.
   Б. Гетеротопии.
   В. Гиперпластический (метапластический) полип.
   Г. Доброкачественный лимфоидный полип и полипоз.
   Д. Воспалительный полип.
   Е. Глубокий кистозный колит.
   Ж. Эндометриоз.
   Атипия эпителия при язвенном колите.

Доброкачественные эпителиальные опухоли. Доброкачественные опухоли, развивающиеся из железистой ткани, называются аденомами, или аденоматозными (железистыми) полипами.

Концепция о ведущей роли аденом в развитии рака толстой кишки, делает проблему диагностики доброкачественных эпителиальных опухолей одной из главных для врачей-эндоскопистов. Колоноскопия, как наиболее точный метод обнаружения полипов, позволяет также оценить ряд параметров, имеющих большое клиническое значение:

- анатомический тип полипа;
- размеры полипа;
- гистологическое строение полипа;
- количество полипов.

Анатомический тип и размеры полипа. *Выделяют 5 анатомических типов полипов.*

1. Полип на ножке — опухоль на короткой (до 1 см) или длинной ножке (более 1 см).
2. Полип на узком основании — опухоль с выраженной шейкой.
3. Полип на широком основании (сидячий) — ширина основания опухоли больше ее высоты не более чем в 2 раза.
4. Плоская форма — опухоль небольших размеров, высотой не более 1–2 см, с гладкой или мелкозернистой поверхностью, мало отличающаяся по цвету от окружающей слизистой оболочки. Может иметь вдавление в центре.

5. Плоская продольно растущая форма — поражает большую площадь слизистой оболочки кишки. Длина варьирует от 3–5 до 15 см, высота от нескольких миллиметров до 1–1,5 см. Поверхность опухоли может быть шероховатой, бугристой, зернистой. Окраска бледно-розовая или более яркая по сравнению с окружающей слизистой оболочкой.

Наиболее распространенными доброкачественными эпителиальными опухолями в толстой кишке являются мелкие полипы 1-го и 3-го типа. Их доля составляет около 80%. Крупные эпителиальные образования встречаются редко, составляя лишь 2,5–3%.

Гистологическое строение полипа. Выделяют три гистологических вида полипов.

Тубулярный или железистый полип — опухоль, содержащая в основном железистую ткань, построенную из ветвящихся, извитых железистых трубочек, более длинных, чем в обычной слизистой оболочке. Эпителий всех видов аденом имеет признаки дисплазии различной степени выраженности (слабая, умеренная, тяжелая). Индекс малигнизации полипов этого вида составляет 0,7%.

Тубулярно-ворсинчатый — опухоль, содержащая как железистую ткань, так и большое количество ворсин. Индекс малигнизации составляет 3%.

Ворсинчатая опухоль, большая часть которой представлена тонкими пальцевидными выростами соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, покрытыми эпителием. Индекс малигнизации составляет более 50%, что позволяет считать этот вид полипов предраковым заболеванием.

Макроскопически выделяют узловую, стелющуюся и распластанную формы. Несмотря на относительный полиморфизм макроскопических признаков, для большинства доброкачественных полипов характерны:

- четкая визуальная граница образования;
- мягкоэластическая консистенция;
- однородная структура поверхности;
- равномерная окраска поверхности;
- отсутствие изъязвлений;
- подвижность основания опухоли;
- сохранение эластичности кишечной стенки в зоне роста опухоли;
- отсутствие контактной кровоточивости.

Окончательный эндоскопический диагноз устанавливается на основании результатов биопсии.

По количеству полипы в толстой кишке могут быть:

- одиночные или единичные — одна опухоль или не более одной опухоли в каждом анатомическом отделе толстой кишки;
- множественные — общее количество не более 10;
- полипоз (диффузный полипоз) — массивное поражение и вовлечение в процесс всех отделов толстой кишки.

Доказано, что с увеличением количества полипов возрастает частота развития рака в полипах. Индекс малигнизации при диффузном полипозе составляет до 80%.

В зависимости от морфологического строения выделяются следующие формы диффузных полипозных поражений толстой кишки.

Истинный полипоз:

- семейный полипоз (диффузный семейный полипоз);
- синдром Гарднера;
- синдром Тюрко;
- синдром Камиеля;
- синдром Олфилда;
- синдром плоских аденом.

2. Переходная форма полипоза:
   - синдром Кронкайт—Канада.
3. Опухолеподобные поражения толстой кишки.
   А. Гамартомы:
   - полип и полипоз Пейтца—Егерса;
   - ювенильный полип и полипоз.

   Б. Гиперпластический (метапластический) полип.
   В. Доброкачественные лимфоидные полипы

Колоноскопия в диагностике НХЛ толстой и терминального отдела тонкой кишки, так же как и фиброгастродуоденоскопия в диагностике НХЛ верхних отделов ЖКТ, характеризуется более высокой чувствительностью и гораздо большей специфичностью, чем основной диагностический метод — рентгенологический. Указанное достоинство эндоскопической диагностики обеспечивается возможностью прицельной биопсии патологических очагов и морфоиммунологическим исследованием биопсийного материала; особенно ощутимы различия диагностической эффективности сравниваемых методов в случаях начальных (минимальных) проявлений НХЛ, не всегда определяемых рентгенологическим методом.

Однако не все отделы кишечника у детей доступны визуальной эндоскопической оценке путем применяемой у взрослых интестиноскопии, что обусловлено ограниченными терминальным отделом тонкой кишки пределами достигаемости колоноскопа, техническими сложностями выполнения интестиноскопии у детей (особенно раннего и среднего возраста), отсутствием необходимой для этих целей эндоскопической техники.

Поэтому при подозрении на поражение НХЛ тонкой кишки возможно применение метода лапароскопии.

Анализ визуальной эндоскопической картины позволил отметить некоторые характерные для НХЛ макроскопические проявления поражения кишечника:

- наличие опухолевого поражения толстой кишки, характеризующегося признаками злокачественности у детей, злокачественные эпителиальные опухоли у которых встречаются крайне редко;

- экзофитный характер опухоли, характеризующейся признаками злокачественности, при отсутствии изъязвлений и распада опухоли;
- четкая отграниченность опухоли от неизмененной окружающей слизистой оболочки даже при массивном местном поражении;
- частичное поражение окружности стенки кишки даже при большой линейной протяженности опухоли;
- плотно-эластическая консистенция опухоли;
- поражение опухолью терминального отдела подвздошной кишки, илеоцекальной области и правой половины толстой кишки;
- большая местная распространенность опухоли, характеризующейся описанными выше признаками, обусловленная агрессивным течением заболевания в детском возрасте;
- сочетание опухоли, характеризующейся описанными выше признаками, с картиной тонко-толстокишечной инвагинации при поражении терминального отдела подвздошной кишки и илеоцекальной области;
- сочетание опухолевого поражения с явлениями лимфофолликулярной гиперплазии слизистой оболочки прилежащих к опухоли отделов кишечника;
- поражение левой половины толстой кишки наблюдается значительно реже, однако при обнаружении опухоли, характеризующейся описанными выше признаками, следует думать о НХЛ.

Лапароскопия

Лапароскопия позволяет уточнить локализацию и природу опухоли. При лапароскопии определяется отношение опухоли к брюшине: располагается она внутрибрюшинно или в забрюшинном пространстве. Опухолями забрюшинного пространства чаще всего являются опухоли почки (опухоль Вилмса). При определенных условиях эти опухоли необходимо дифференцировать от кист забрюшинного пространства, гидронефроза, поликистоза почек. Опухоли почек обычно располагаются в левой или правой половине брюшной полости, покрыты розовой брюшиной с выраженной сосудистой сетью. При кистах забрюшинного пространства контуры опухолей гладкие, брюшина имеет синюшную окраску из-за просвечивания жидкости, сосудистая сеть над ней обычно не выражена. При опухолях почек лапароскопия позволяет выявить возможные метастазы. При внутрибрюшинных опухолях важно установить орган, из которого растет опухоль, что не всегда удается из-за прорастания опухолью других органов и наличия метастазов. У детей нередко встречаются внеорганные, системные поражения: лимфогранулематоз, лимфома или ретикулосаркома забрюшинных или внутрибрюшных лимфатических узлов, симпатобластома, плазмоцитома. Эти опухоли чаще имеют вид конгломератов неправильной формы с бугристой поверхностью, нередко покрыты брюшиной. При локализации их в брюшной полости на этих конгломератах могут быть распластаны кишечные петли с признаками выраженного застоя в субсерозных лимфатических сосудах. При лапароско-

пии в брыжейке тонкой кишки можно видеть пакеты лимфатических узлов, которые не прорастают брюшину, покрывающую их. В сомнительных случаях диагностике помогает инструментальная пальпация и прицельная биопсия. При лапароскопии на основании осмотра, инструментальной пальпации и биопсии с достаточной достоверностью можно сделать заключение о доброкачественном или злокачественном характере опухоли. Критериями дифференциальной диагностики являются: форма опухоли, ее поверхность, цвет, характер сосудов на поверхности опухоли, консистенция, подвижность, метастазы. Кисты брюшной полости независимо от их генеза четко дифференцируются при лапароскопии: они имеют ровную гладкую поверхность, округлую форму, Их цвет обычно равномерный из-за просвечивающей жидкости. Интенсивность окраски зависит от толщины капсулы, имеющей, как правило, белый цвет. Злокачественные опухоли, у которых отсутствует капсула, имеют вид пестрых узлов различной величины и формы. Ткань опухоли не отграничена четко от ткани органа. Нередко определяются метастазы по брюшине, в печень, лимфатические узлы, брыжейку, кишечник, сальник. О морфологической структуре опухоли можно судить по результатам биопсии. Лапароскопия может быть использована в качестве контроля лечения системного поражения, для суждения о динамике процесса под влиянием химио- или лучевой терапии.

Лапароскопия проводится не только при подозрении на НХЛ тонкой кишки, но и с целью идентификации, оценки характера и локализации пальпируемых в брюшной полости опухолевых образований, для оценки местной распространенности НХЛ ЖКТ, обнаруженной другими диагностическими методами, для оценки эффективности специального лечения НХЛ абдоминальной локализации.

Необходимость такой уточняющей диагностики продиктована потребностью выбора адекватного метода лечения, кроме того, местная распространенность опухоли — один из важных факторов прогноза у больных НХЛ детей.

Анализ результатов применения лапароскопии в диагностике НХЛ абдоминальной локализации у 53 больных показал, что этот метод:

- является высокоинформативным методом, позволяющим идентифицировать первичную локализацию НХЛ в случаях органного поражения; такая возможность метода чрезвычайно важна в клинических ситуациях, когда имеет место поражение отделов тонкой кишки, недоступных осмотру при колоноскопии, а также в случаях первичного поражения печени;
- в уточняющей диагностике распространенности НХЛ абдоминальной локализации позволяет обнаружить признаки диссеминации по брюшине и очаговые органные поражения, не определяемые другими диагностическими методами;
- позволяет верифицировать диагноз НХЛ абдоминальной локализации по данным морфологического исследования биоптатов, пунктатов и аспиратов, получаемых в результате методично проведенного исследования; такая возможность чрезвычайно важна в ситуациях, когда другими ме-

тодами невозможно получить адекватный субстрат для морфоиммунологического исследования;
- должен найти широкое применение в диагностике НХЛ, так как позволяет предпринять адекватное лечение в зависимости от локализации и распространенности опухолевого поражения;
- позволяет оценить состояние брюшной полости после ранее проведенного хирургического и комбинированного лечения НХЛ и в зависимости от результатов диагностики решить вопросы адекватного лечения или динамического наблюдения;
- должен быть компонентом комплексного клинического обследования больных НХЛ абдоминальной локализации либо при наличии подозрения на такое поражение.

Диагностическая эффективность лапароскопии возрастает благодаря морфоиммунологическому исследованию, являющемуся неотъемлемым компонентом эндоскопического метода.

Эндоскопическая биопсия и морфоиммунологическое исследование биопсийного материала. Возможность идентификации варианта НХЛ является важным достоинством эндоскопического метода диагностики, обеспечивающего прицельное получение биопсийного материала.

В методическом плане получение материала для морфоиммунологического исследования во время фиброскопии верхних дыхательных путей, колоно-, гастро-, лапароскопии не различается. Применяются следующие способы получения материала.
- Щипцовая биопсия: обеспечивает получение материала для иммуногистологического исследования и идентичных мазков-отпечатков полученными фрагментами ткани для цитологического исследования.
- Браш-биопсия: обеспечивает получение материала для цитологического и иммунофлюоресцентного исследований, выполняется с помощью «цитологических» эндоскопических щеточек. Значение этого способа возрастает в случаях, когда невозможно выполнение щипцовой биопсии.
- Пункционная биопсия: обеспечивает получение материала для цитологического и иммунофлюоресцентного исследований, осуществляется с помощью специальных эндоскопических инжекторных игл. Особое значение метод приобретает в случаях исследования опухолей, характеризующихся преимущественно подслизистым распространением (желудок, кишечник), когда другие методы биопсии не позволяют получить информативный материал. Этот метод биопсии является единственно возможным способом получения информативного материала при лапароскопическом исследовании внутриорганных патологических очагов, располагающихся в толще паренхиматозных органов брюшной полости, лимфатических узлах брюшной полости и забрюшинного пространства и др.

Помимо приведенных способов получения материала для морфоиммунологического исследования при лапароскопии используется также аспират смывов с поверхности патологического образования стерильным физиоло-

гическим раствором, асцитическая жидкость, центрифугаты которых и являются субстратом для последующего более глубокого исследования.

С целью повышения достоверности морфоиммунологической диагностики и диагностической эффективности эндоскопического метода биопсия всегда должна быть прицельной, множественной, по возможности необходимо применение различных сочетаний указанных выше способов получения материала для морфоиммунологического исследования.

В заключение отметим, что эндоскопическая диагностика НХЛ у детей должна быть комплексной: при подозрении на НХЛ абдоминальной локализации необходимо выполнять фиброгастроскопию, колоноскопию и лапароскопию.

Возможные осложнения при лапароскопии

1. **Газовая эмболия:** 1–2 случая на 10 000 исследований. Чаще возникает в первые минуты исследования, наименее вероятна при использовании CO_2 для пневмоперитонеума.

   Два механизма:

   1) при прямой пункции иглой Вереша сосуда с введением газа в просвет сосуда;
   2) во время исследования при напряженном ПП разрыв или ранение вены (рассечение спаек и др.).

   Клиника:

   - внезапная гипотензия;
   - цианоз;
   - аритмия;
   - гипоксия;
   - расширение комплекса QRS на ЭКГ;
   - возможно развитие отека легких.

   Клинические проявления могут быть от незаметных (при единичных пузырьках) до внезапного смертельного исхода.

   Лечение газовой эмболии:

   - немедленная десуфляция;
   - проведение искусственной вентиляции легких чистым кислородом;
   - создание положения Дюранта (Тренделенбурга на левом боку);
   - пункция верхней полой вены с проведением катетера в правое предсердие и желудочек, аспирация газа вместе с кровью.

2. **Тромботические осложнения.** Повышенное внутрибрюшное давление приводит к повышению давления в системе нижней полой вены, что увеличивает вероятность тромбообразования в венах нижних конечностей.

   Предрасполагающие факторы: ожирение, злокачественные новообразования, тромбофлебит нижних конечностей, продолжительность исследования.

   Профилактика. В настоящее время предпочтение отдается медикаментозной профилактике:

- гепарин — до исследования п/к в малых дозах (3 000 ЕД) за 8–12 ч;
- фраксипарин (низкомолекулярный гепарин) — антитромботическое действие выше, антикоагулирующее действие ниже, чем у гепарина;
- физикальные методы профилактики (эластические гольфы, бинтование, пневматическая компрессия).

3. **Ишемические осложнения.** Ишемия внутренних органов возникает обычно за счет тромбоза сосудов в бассейне верхней брыжеечной артерии (ишемия и некроз стенки тонкой и толстой кишки). При этом смертность составляет до 85%.

   Патогенез:

   1) прямая компрессия ПП. Известно, что ПП с внутрибрюшным давлением 16 мм рт. ст. в течение 30 минут на 24% снижает кровоток в верхней брыжеечной артерии, отмечается снижение кровотока в печени и почках;
   2) сдавление нижней полой вены в сочетании с положением Фовлера приводит к депонированию крови, уменьшению на 30% сердечного выброса и снижению органного кровотока;
   3) гиперкапния, связанная с адсорбцией CO_2, сама по себе приводит к спазму мезентериальных сосудов;
   4) сопутствующая сосудистая патология.

Общие осложнения, связанные с введением иглы, троакара и инсуффляцией газа.

1. Экстраперитонеальная инсуффляция (подкожная эмфизема, пневмооментум, пневмомедиастинум, пневмоторакс).
2. Повреждение сосудов передней брюшной стенки.
3. Повреждение внутренних органов.
4. Повреждение крупных забрюшинных сосудов.
5. Образование грыж. Может быть связано с использованием троакаров 10 мм и больше.

Частота 0,5–3,5% — результат неадекватного ушивания тканей брюшной стенки (чаще на фоне ожирения).

Содержимое — прядь сальника или кишка.

Клиника:

- локальный болевой синдром;
- кишечная непроходимость.

Профилактика:

- воздух из брюшной полости в конце исследования удалять до извлечения троакара;
- тщательно ушивать отверстие после извлечения троакара,особенно у тучных пациентов, включая апоневроз.

Экстраперитонеальная инсуфляция

1. Подкожная эмфизема проявляется в виде припухлости и крепитации в подкожной жировой клетчатке. Частота от 0,43 до 2%.

   Причины: игла Вереша или неполная десуфляция в конце операции.

Обычно не опасна для пациента и через 2–3 суток рассасывается.

2. Пневмоментум — введение газа в толщу клетчатки большого сальника (как правило, можно заподозрить без осмотра лапароскопом).

При введении газа через иглу Вереша — асимметрия брюшной стенки, не исчезает печеночная тупость. Обычно самостоятельно проходит через 10–15 минут.

При большом количестве газа может быть разрыв сальника и кровотечение.

3. Пневмомедиастинум — попадание газа в средостение.

Предбрюшинное введение газа может привести к распространению его в переднее средостение и выше к шее, где образуется ложный «воротник». Частота 0,03–0,08%.

Серьезные нарушения состояния встречаются редко.

Лечение: введение игл, в крайнем случае разрез в области яремной вырезки.

4. Пневмоторакс — газ в плевральной полости.

Причины:

- лапароскопия при торако-абдоминальных ранениях с повреждением диафрагмы;
- ятрогенное сквозное ранение диафрагмы;
- разрыв диафрагмы при напряженном ПП;
- спонтанный пневмоторакс при интубационном наркозе с искусственной вентиляцией легких.

Лечение:

- ликвидация пневмоперитонеума;
- пункция плевральной полости.

Повреждение сосудов передней брюшной стенки. Приводит к наружному или внутреннему кровотечению. Диагностика не сложна. Частота от 0,05 до 2,5%. Чаще повреждение нижней эпигастральной артерии и ее ветвей, а также варикозно расширенных вен при портальной гипертензии.

Лечение: при наружном кровотечении — прошивание; при внутреннем — специальная техника прошивания на всю толщу стенки или лапаротомия.

Повреждение внутренних органов. Составляет 3 на 1 000 лапароскопий, из них 50% приходится на слепой этап (введение иглы и троакара).

Повреждение кишки 0,27%.

Смертность при ранениях органов 5%.

Основная причина — нарушение правил введения инструментов.

Профилактика:

- введение назогастрального зонда в желудок;
- квалифицированное УЗИ до исследования, которое может дать информацию о спаечном процессе;
- строгое соблюдение правил введения инструментов.

Повреждение крупных забрюшинных сосудов (аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов).

Частота от 0,03 до 0,4%.

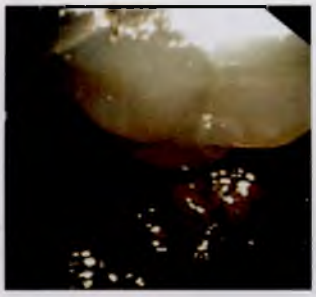


Рис. 4.1. Передняя риноскопия. Полипоз полости носа



Рис. 4.2. Передняя риноскопия. Полип в области среднего носового хода



Рис. 4.3. Передняя риноскопия. Эстезионейробластома полости носа



Рис. 4.4. Задняя эпифарингоскопия. Выбухание эстезионейробластомы в просвет носоглотки

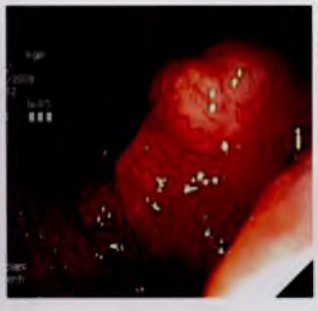


Рис. 4.5. Передняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Экзофитная форма роста

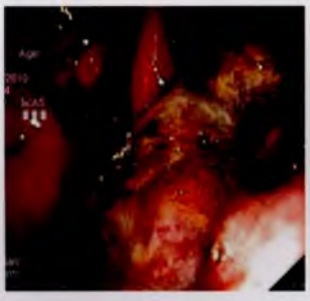


Рис. 4.6. Задняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Экзофитная форма роста с изъязвлением



Рис. 4.7. Задняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Эндофитная форма роста

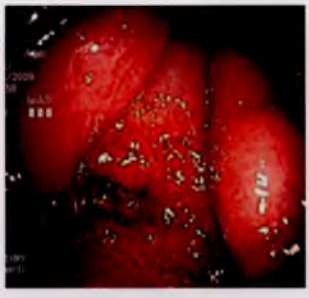


Рис. 4.8. Передняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Эндофитная форма роста. Определяется изъязвление в центре опухолевого инфильтрата

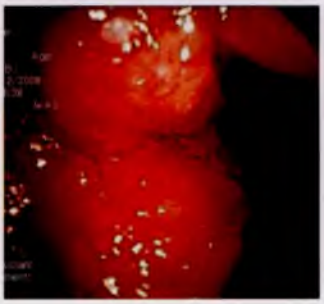


Рис. 4.9. Передняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Эндофитная форма роста

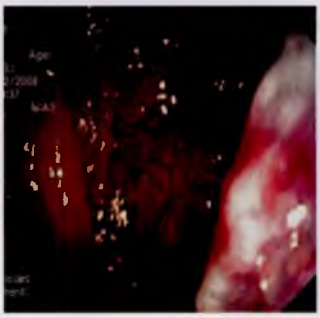


Рис. 4.10. Передняя эпифарингоскопия. Рак носоглотки. Смешанная форма роста

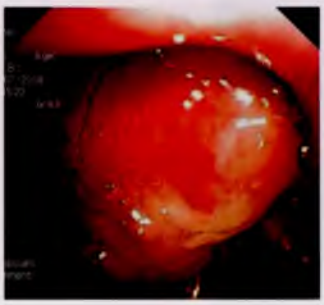


Рис. 4.11. Передняя эпифарингоскопия. Ангиофиброма носоглотки



Рис. 4.12. Папилломатоз голосовых складок

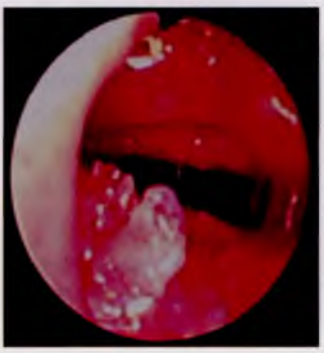


Рис. 4.13. Папилломатоз вестибулярного отдела гортани

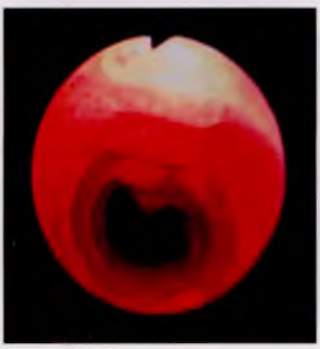


Рис. 4.14. Папилломатоз трахеи

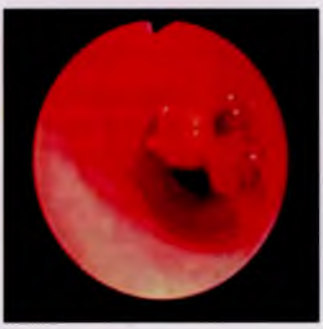


Рис. 4.15. Папилломатоз трахеи

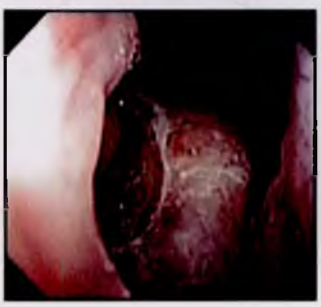


Рис. 4.16. Передняя эпифарингоскопия. Лимфома глоточной миндалины. Плоская форма роста

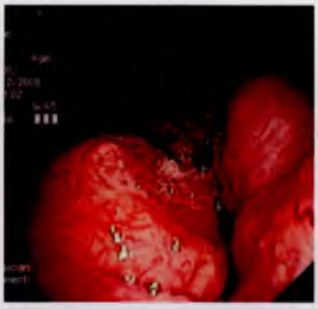


Рис. 4.17. Передняя эпифарингоскопия. Лимфома глоточной миндалины. Выбухающая форма роста

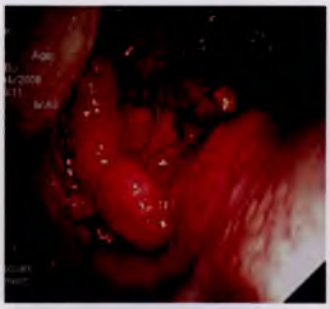


Рис. 4.18. Передняя эпифарингоскопия. Лимфома глоточной миндалины. Выбухающая форма роста с изъязвлением

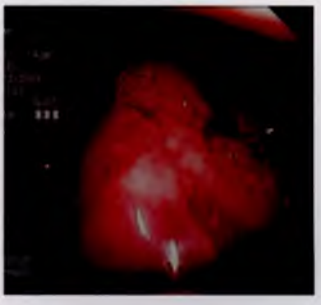


Рис. 4.19. Задняя эпифарингоскопия. Лимфома глоточной миндалины. Экзофитная форма роста без изъязвления



Рис. 4.20. Задняя эпифарингоскопия. Лимфома глоточной миндалины. Экзофитная форма роста с изъязвлением



Рис. 4.21. Передняя эпифарингоскопия. Лимфома левого трубного валика

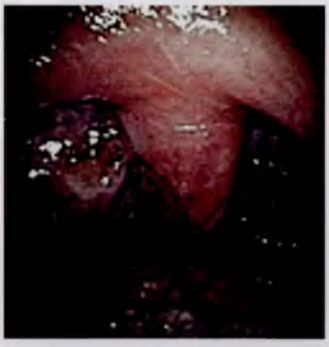


Рис. 4.22. Лимфома небных миндалин. Выбухающая форма роста

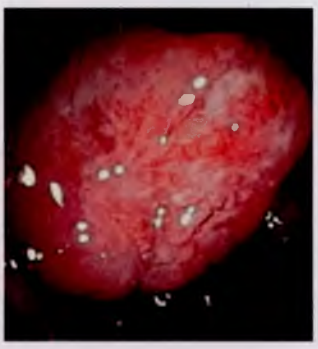


Рис. 4.23. Лимфома левой небной миндалины. Экзофитная форма роста

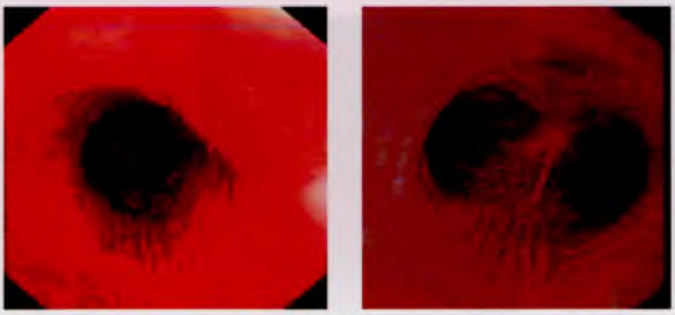


Рис. 4.24. Катаральный эндобронхит

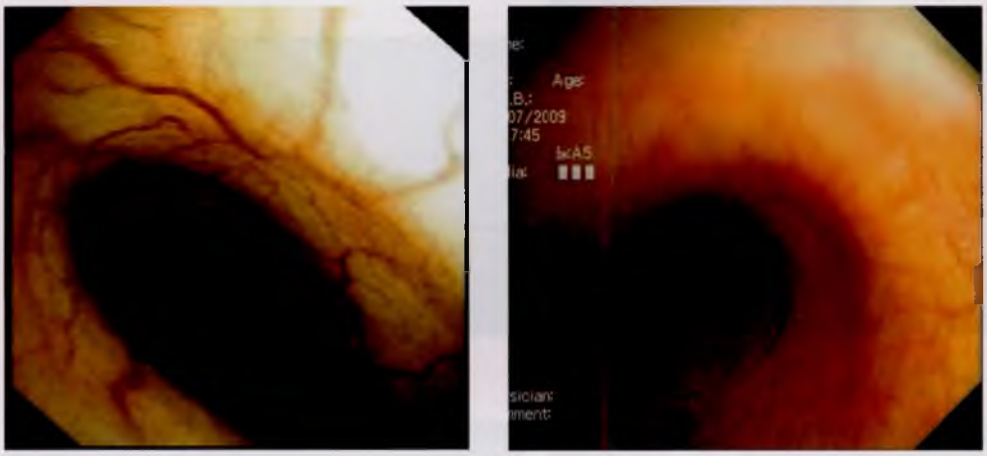


Рис. 4.25. Рак щитовидной железы с компрессией стенки трахеи

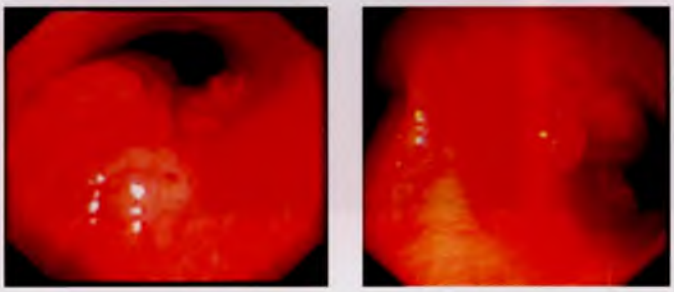


Рис. 4.26. Лимфома-средостения с прорастанием стенки трахеи

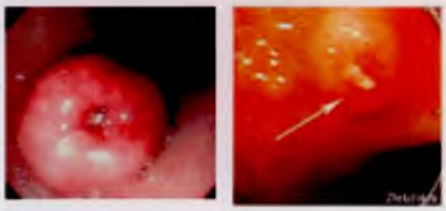


Рис. 4.27. Эктопированная доля поджелудочной железы

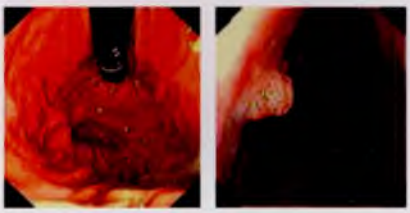


Рис. 4.28. Дивертикул свода желудка. Гиперпластический полип желудка

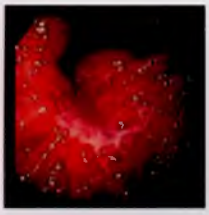


Рис. 4.29. Неходжкинская лимфома желудка. Смешанная форма

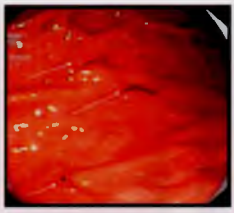


Рис. 4.30. Неходжкинская лимфома желудка. Гастритоподобная форма

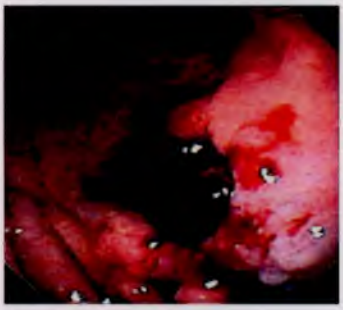


Рис. 4.31. Неходжкинская лимфома желудка. Язвенная форма

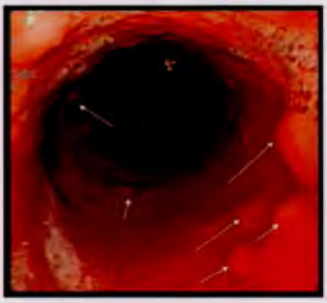


Рис. 4.32. Неходжкинская лимфома желудка. Полиповидная форма

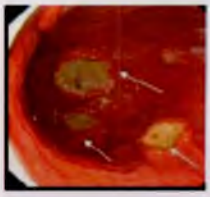


Рис. 4.33. Неходжкинская лимфома желудка. Язвенная форма



Рис. 4.34. Неходжкинская лимфома желудка. Язвенная форма



Рис. 4.35. Неходжкинская лимфома желудка. Экзофитная форма



Рис. 4.36. Неходжкинская лимфома желудка. Гигантоскладочная форма



Рис. 4.37. Неходжкинская лимфома желудка. Гигантоскладочная форма

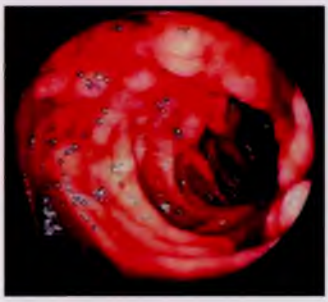


Рис. 4.38. Неходжкинская лимфома двенадцатиперстной кишки

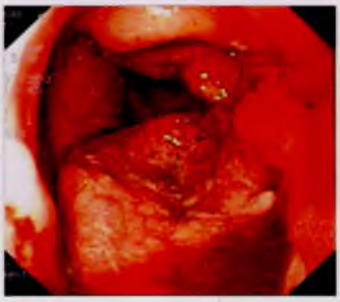


Рис. 4.39. Неходжкинская лимфома желудка. Смешанная форма

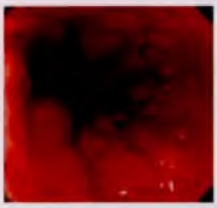
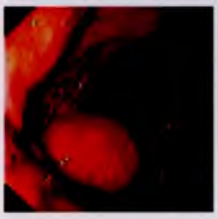


Рис. 4.40. Болезнь Крона



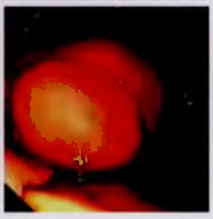


Рис. 4.41. Липомы толстой кишки

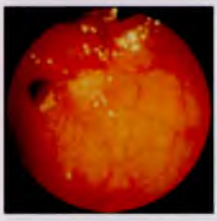


Рис. 4.42. Гемангиома толстой кишки



Рис. 4.43. Гиперпластический полип толстой кишки

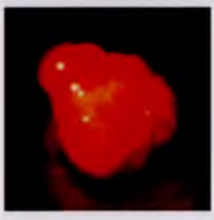


Рис. 4.44. Полип толстой кишки Пейтца—Эгерса

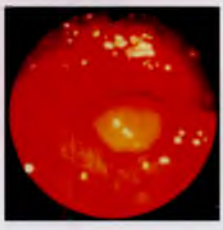


Рис. 4.45. Полип толстой кишки на широкой ножке



Рис. 4.46. Полип Пейтца—Эгерса на ножке



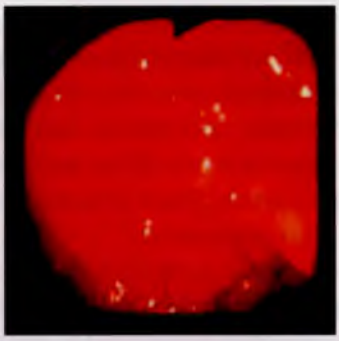


Рис. 4.47. Полип Пейтца-Эгерса на ножке в толстой кишке

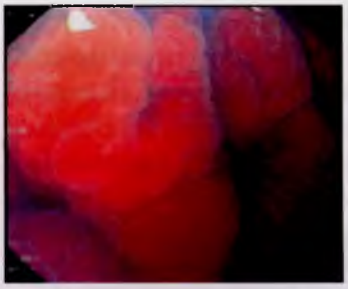


Рис. 4.48. ZOOM-эндоскопия желудка



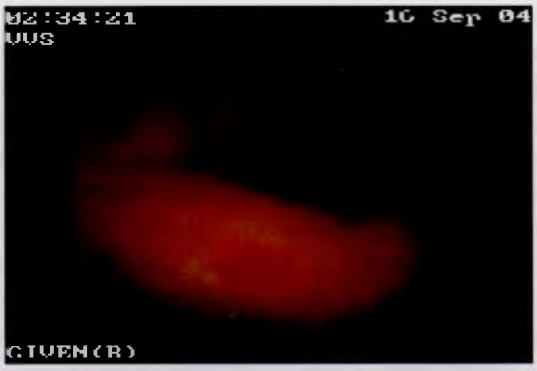


Рис. 4.49. Капсула. Ангиэктазия тонкой кишки

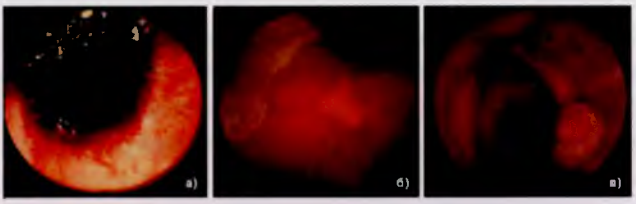


Рис. 4.50. Капсульная энтероскопия: *а* — кровь в терминальном отделе тонкой кишки; *б* — эрозии тонкой кишки; *в* — язвы тонкой кишки

Особенно коварны повреждения иглой Вереша, так как эти повреждения приводят к развитию огромных забрюшинных гематом с минимальным количеством крови в брюшной полости.

Послеоперационное ведение: пациенты, как правило, легко переносят лапароскопию. Через 2 ч разрешается прием жидкой пищи. Через сутки отменяется постельный режим. Дальнейшее ограничение диеты и режима может быть связано с основным заболеванием.

Новые эндоскопические методики

ZOOM-эндоскопия — эндоскопия с увеличением в 115 раз, позволяет визуализировать сохранение нормальной архитектоники слизистой оболочки желудка вне патологического очага, бесструктурную слизистую оболочку в зоне глубокой опухолевой инвазии и наличие участков нетипичной структуры, ямок эпителия в различных отделах желудка при диспластических изменениях.

Видеоэлектронная система OLYMPUS EVIS EXERA II позволяет получать видеосигнал высокой четкости, обладает возможностью электронного увеличения изображения и имеет функцию воспроизведения изображения в узком спектральном диапазоне (415±15 нм) — NBI (Narrow Band Imaging). При *узкоспектральной эндоскопии* стало возможным четко визуализировать микрососудистый рисунок слизистого и подслизистого слоев стенки ЖКТ, судить о характере поражения (аденома/дисплазия/рак) по изменению структуры сосудов, в зависимости от типа микрососудистого рисунка предполагать степень дифференцировки опухоли.

Видеокапсульная и баллонная энтероскопия в диагностике опухолей тощей и подвздошной кишки. Энтероскопия позволяет исследовать отрезок тощей кишки, не превышающий 40–90 см от связки Трейца. Однако более дистальные отделы тонкой кишки, до недавнего времени закрытые для визуальной диагностики, также подвержены изменениям при врожденных аномалиях, воспалительных заболеваниях и опухолевых поражениях.

Диагностика образований, которые находятся дистальнее связки Трейца либо проксимальнее илеоцекального клапана, стала возможной лишь после создания и внедрения в клиническую практику специальных эндоскопических методов энтероскопии.

Видеокапсульная энтероскопия внедрена в клиническую практику в 2001 г. Метод хорошо переносится большинством пациентов. Диагностическая ценность этого практически неинвазивного метода тотального осмотра тонкой кишки составляет 63–90 %. С помощью капсулы, без лучевой нагрузки, получаются высококачественные изображения слизистой оболочки тонкой кишки, распознаются характерные для опухоли изменения структуры и цвета, мелкие и поверхностные повреждения слизистой оболочки в виде дефектов, выступающих образований, выявляются следы кровотечения т. д. (рис. 4.49).

Следует отметить, что существует несколько ограничений видеокапсульной энтероскопии, которые относятся либо к техническим возможностям оборудования, либо обусловлены анатомическими особенностями тонкой кишки. Основными ограничениями являются: отсутствие возможности взятия биопсии, возможность ложноотрицательных и ложноположительных результатов, а также невозможность точного определения локализации выявленных изменений.

Баллонная энтероскопия. На текущий момент применяются однобаллонная и двубаллонная энтероскопия. Метод имеет ряд преимуществ: дает возможность более четко оценить макроскопическую картину опухоли и определить ее характер, высказаться о распространении по длине и окружности тонкой кишки, более точно определить локализацию новообразования. Баллонная энтероскопия позволяет выполнить биопсию, удалить опухоль либо пометить ее расположение клипсой или тушью для последующего оперативного вмешательства. Диагностическая ценность метода баллонной энтероскопии такая же высокая, как и у видеокапсульной энтероскопии, и составляет 75–96%, что близко к показателям интраоперационной диагностики.

Лучевая диагностика злокачественных опухолей у детей

Визуализация в современной медицине играет центральную роль. Успехи в лечении злокачественных опухолей у детей обусловлены не только совершенствованием отдельных компонентов терапии, созданием эффективных схем комплексного лечения с учетом прогностических факторов, улучшением техники выполнения оперативных вмешательств, развитием новых форм лучевого и лекарственного лечения, но и эволюцией методов лучевой диагностики, повышающих точность диагностики, злокачественных опухолей.

Большая информативность методов медицинской визуализации, возможность объективного контроля при использовании современного хирургического и химиолучевого лечения позволяют своевременно корректировать проводимую терапию с целью достижения максимального эффекта. От точности диагностической информации во многом зависит судьба ребенка.

Лучевая диагностика является одной из самых информационно насыщенных медицинских дисциплин. В настоящее время цифровые технологии лучевых исследований становятся незаменимыми в диагностике и процессе предоперационной оценки объема поражения, при планировании оперативных вмешательств у детей, а также при динамическом наблюдении в процессе лечения и контрольных исследованиях по окончании терапии, для исключения рецидива заболевания.

Преимуществами традиционного (аналогового) рентгенологического исследования являются доступность и низкая себестоимость исследования.

К недостаткам следует отнести потерю четвертой части информации из-за несовершенства метода. Переход к цифровому изображению снижает процент неинформативных снимков до единичных.

Будущее лучевой диагностики в широком использовании мультимодальных систем для анализа диагностических данных, полученных при методологически правильных исследованиях, и развитии телекоммуникационных и радиологических средств за счет подключения терминалов удаленного доступа.

Мультимодальные рабочие станции позволяют:

1) проводить сравнительную оценку срезов, полученных различными диагностическими методами;
2) изучать срезы, полученные в одной и той же плоскости сканирования;
3) оценивать специфику накопления контрастного вещества в зависимости от фазы при болюсном контрастном усилении;
4) изучать исследования в динамике;
5) выполнять геометрические измерения;
6) судить о взаимоотношении патологического очага с окружающими органами и тканями.

Внедрение автоматических радиологических информационных систем позволяет повысить качество работы службы лучевой диагностики путем:

1) одновременного просмотра на экране компьютера рабочей станции изображений одного пациента, полученных на диагностических приборах различных модальностей, что позволяет при постановке диагноза учитывать разную по физической природе информацию;
2) просмотра изображений из базы данных, полученных в разные моменты времени на одной или разных модальностях, с целью анализа динамики развития заболевания и хода лечения;
3) измерения геометрических и яркостных параметров изображений с учетом характеристик, свойственных различным модальностям;
4) измерения физиологических параметров, таких как перфузия тканей, степень стенозирования сосудов, параметры работы сердца, общая и региональная гемодинамика при УЗ-эхокардиографии;
5) использования математической обработки изображений для улучшения видимости интересующих структур, более качественного представления изображений технологически и информационно;
6) повышения четкости описания признаков патологической зоны за счет формализованного описания.

Повышение эффективности работы службы лучевой диагностики возможно за счет:

1) стандартизации документооборота;
2) технологичной организации труда;
3) оперативного анализа и обсуждения результатов исследований;
4) снижения себестоимости вследствие повышения производительности труда (стандартизация технологий, автоматизация документооборота, снижение времени на отчетную документацию, оперативный доступ к

архиву и данным других исследований) и снижения затрат на расходные материалы.

Многолетний опыт детской онкологической клиники позволяет выделить общий принцип диагностики различных злокачественных новообразований у детей: комплексное использование клинического, морфологического, эндоскопического, лабораторных и лучевых методов, включающих традиционное рентгенологическое исследование, ангиографическое исследование, рентгенологическую компьютерную томографию (РКТ), а также УЗТ, радионуклидное исследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Большая информативность методов лучевой диагностики злокачественных опухолей требует применения строго необходимой последовательности оптимально эффективных методик, обусловленной природой патологического очага, его локализацией, степенью распространения, характером проводимой терапии, ее ритмом и продолжительностью.

Лучевая диагностика на современном этапе объединяет методы, основанные на ионизирующей и неионизирующей интроскопии, получившие максимальное развитие и широкое применение в последнее десятилетие.

К методам ионизирующей интроскопии относятся все виды традиционного рентгенологического исследования — рентгеноскопия, рентгенография, линейная томография и др., а также современные методы — мультиспиральная РКТ высокого разрешения и методы радионуклидной диагностики.

Преимуществом РКТ является возможность изучения зоны интереса в трех взаимно перпендикулярных областях, плотности очага поражения, возможность дифференцировать ткани, близкие по плотности, с использованием контрастных веществ, а также выполнять 3-мерную реконструкцию.

Преимущества 3-мерной реконструкции. Трехмерная реконструкция не содержит существенной диагностической информации по сравнению с аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекцией, но позволяет получить объемное изображение патологического очага и полное представление о его расположении и взаимоотношении с прилежащими органами и тканями.

К методам неионизирующей интроскопии относятся МРТ, УЗИ и медицинская термография. МРТ и УЗИ позволяют выполнять 3-мерную реконструкцию.

Преимуществом неионизирующих методов лучевой диагностики является отсутствие лучевой нагрузки на ребенка.

К недостаткам относятся:

1) при УЗИ — препятствие воздушной среды легочной ткани для диагностики средостения; субъективность метода;
2) при МРТ — длительность исследования; высокая себестоимость исследования.

Комплексное использование методов ионизирующей и неионизирующей интроскопии наиболее широко применяется в онкопедиатрии.

УЗИ, МРТ, РКТ с последующей 3-мерной реконструкцией изображения значительно расширяет и дополняет спектр визуализируемых патологических изменений.

Преимущества 3-мерной реконструкции:

- возможность определения точной локализации опухоли;
- возможность получения точных размеров и объема опухоли;
- возможность оценить взаимоотношение с прилежащими органами и тканями.

Изучение 3-мерных изображений позволяет:

- наглядно представить анатомию и топографию исследуемой области;
- детально спланировать объем оперативного вмешательства;
- определить оптимальный доступ при планировании операции;
- свести к минимуму возможные осложнения.

Ионизирующие методы интроскопии. В последние десятилетия развитие рентгенологической диагностики направлено на совершенствование диагностического оборудования, позволяющего уменьшить лучевую нагрузку на пациента за счет использования беспленочных технологий и перехода на цифровое рентгеновское изображение, улучшающее качество рентгенологического исследования и уменьшающее стоимость диагностических процедур.

Методы ионизирующей интроскопии

Рентгеноскопия — многоосевое и полипозиционное просвечивание, позволяющее оценить анатомо-морфологические и функциональные особенности органа по позитивному изображению. В педиатрии полипозиционная рентгеноскопия используется с целью диагностики при уточнении рентгеноморфологических особенностей легочного патологического субстрата, при бронхографии, при контрастировании различных отделов ЖКТ. Рентгеноскопия применяется также для визуального контроля при установке катетера (ангиопульмонография), как средство контроля катетеризации при сосудистых исследованиях (ангиокардиография, коронарография); при исследованиях желчевыводящего аппарата (ретроградная эндоскопическая холангиография, операционная холангиография и др.).

Рентгенография — выполнение рентгеновских снимков в различных проекциях для оценки анатомических и структурных особенностей органов и тканей, в том числе в стандартных проекциях и прицельно. При наличии в современном рентгенодиагностическом аппарате устройства для цифровой обработки изображения (перевод аналогового изображения в цифровое) последнее выводится на экран дисплея персонального компьютера. Использование цифрового изображения создает в диагностике ряд преимуществ: улучшается качество изображения, увеличивается разрешающая способность, а также существенно снижается лучевая нагрузка на пациента (малодозовая технология), дает возможность архивировать электронное изображение и сохранять его в памяти рабочей станции, а также на специальных носителях или серверах и использовать для повторного просмотра. Графическую информацию, при необходимости, можно пересылать по локальным сетям в другие учреждения для проведения оперативной консультации опыт-

ными специалистами. Метод широко используется во всех сферах клинической диагностики.

Рентгенофлюорография — крупнокадровое фотографическое изображение (формат кадра 70 × 70, 100 × 100, 110 × 110 мм). Используется для проведения профилактических исследований органов грудной клетки.

К специальным рентгенодиагностическим методам относятся:

- методы с использованием искусственного контрастирования;
- телерентгенография;
- метод прямого увеличения рентгеновского изображения;
- методы 2- и 3-мерного пространственного исследования (линейная и компьютерная томография, панорамная томография, панорамная зонография).

Методы лучевой диагностики с использованием искусственного контрастирования

Внутренние органы и ткани человека близки по плотности. Использование РКВ позволяет визуализировать внутреннее строение различных органов и тканей. Искусственное контрастирование широко используется для исследования различных отделов ЖКТ: рентгеноскопии пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, зондовой дуоденографии, толстой кишки (ирригоскопия), двойного контрастирования, исследования желчевыводящих путей (холангиография — операционная, чрездренажная, чрескожная, чреспеченочная, ретроградная эндоскопическая, внутривенная, лапароскопическая).

Введение контрастных веществ в сосудистое русло осуществляется для изучения состояния паренхиматозных органов, сердечнососудистой системы, мягких тканей. Методы введения контрастных веществ: внутривенное, внутривенное болюсное контрастирование с помощью инжектора, пункционное и катетеризационное введение в артерию или вену.

Контрастные диагностические средства. Подразделяются на препараты для функциональной диагностики, для визуализации отдельных органов и для визуализации патологических очагов.

По типу индикации контрастные средства подразделяются на:

- поглощающие рентгеновское излучение, содержащие тяжелый атом (йод, барий), например, органические йодсодержащие соединения, неорганические соединения бария;
- изменяющие магнитные параметры ядер элементов, входящих в состав структур организма, содержащие парамагнитные атомы (гадолиний, марганец, железо), например, комплексные соединения гадолиния, марганца, суперпарамагнитные частицы оксида железа;
- изменяющие отражательные способности тканей по отношению к ультразвуку, содержащие микропузырьки воздуха (галактоза и другие частицы, способствующие образованию микропузырьков газа);
- испускающие гамма-кванты, содержащие радионуклид — гамма-излучатель (органические соединения, биополимеры, комплексные соединения с радиоактивным изотопом металла;

- поглощающие и испускающие видимый свет (лазерная томография) — флуоресцентные контрастные средства (органические полициклические соединения, используемые в низких микромолярных концентрациях).

Магнитно-резонансные контрастные вещества. Позволяют увеличить диагностическую информацию при выявлении, дифференциальной диагностике, динамическом наблюдении, оценке эффективности лечения опухолей у детей, а также диагностировать функциональные нарушения в различных органах и тканях (сердце, головной мозг и др.).

Магнитно-резонансные контрастные вещества при внутривенном введении изменяют время спин-спиновой релаксации (Т2) и спин-решеточной релаксации (Т1) и разделяются по этому признаку на вещества:

- преимущественно влияющие на Т1, увеличивая интенсивность МР-сигнала тканей мишеней. Область интереса на Т1 взвешенных изображениях представляется осветленной за счет укорочения Т1. К ним относятся препараты гадолиния;
- преимущественно влияющие на Т2 благодаря содержанию частиц с супермагнитными и ферромагнитными свойствами, обладают большим магнитным моментом, индуцируют локальные неоднородные поля, что уменьшает преимущественно время Т2, область накопления препарата более темная на Т2 взвешенных изображениях. К данной группе препаратов относятся: препараты оксида железа, марганца.

Магнитно-резонансные контрастные вещества по принципу особенностей биораспределения на основе фармакокинетики делятся на:

- внеклеточные или тканеспецифические — вводятся внутривенно, распределяются во внеклеточном пространстве — Т1-позитивные вещества (гадопентат димеглюмина, магневист, гадобутрол, гадовист, вазовист; из них вазовист длительно находится в кровеносном русле;
- внутриклеточные или органотропные препараты, их распределение в организме связано с взаимодействием с клетками. К ним относятся гепатотропные вещества, которые при внутривенном введении препарата поглощаются гепатоцитами:
  - Т1-вещества (позитивные) — гадоксетовая кислота, примовист;
  - Т2-вещества (негативные) — ферукарботран, резовист.

Ультразвуковые контрастные средства. Используются при сонографических исследованиях с целью улучшения визуализации сосудистых структур и уточнения особенностей кровообращения.

Ультразвуковые контрастные средства позволяют улучшить контрастное разрешение нормальных и пораженных тканей, глубоко залегающих сосудов, помогают в выявлении опухолей, стенозов и аневризм сосудов, зон инфаркта и ишемии.

Ультразвуковые контрастные средства по способности проходить через легочные капилляры разделяются на:

- правожелудочковые вещества, контрастирующие только правые отделы сердца (эховист);

- левожелудочковые вещества, контрастирующие правые и левые отделы сердца (левовист, соновью).

По химической структуре ультразвуковые контрастные средства делятся на микрочастицы галактозы (эховист-200, левовист) и микропузырьки гидрофобного газа (гекспафторид серы, соновью).

Рентгеноконтрастные вещества (РКВ). Используемые РКВ подразделяются на рентгенопозитивные (тяжелые) и рентгенонегативные (газообразные).

К рентгенонегативным контрастным веществам относятся газообразные вещества: атмосферный воздух, молекулярный кислород, углекислый газ и закись азота. Газообразные вещества используются для введения в различные отделы пищеварительного канала при двойном контрастировании, для введения в полости и ткани: брюшную полость (диагностический пневмоперитонеум), забрюшинное пространство (ретропневмоперитонеум), в средостение (пневмомедиастинум), в плевральную полость (пневмоторакс) и др.

К рентгенопозитивным РКВ относятся вещества с высокой молекулярной массой, поглощающие рентгеновские излучения в значительно большей степени, чем ткани организма. Наиболее широкое применение получили препараты: сульфат бария и йодированные препараты на различной основе.

Сульфат бария в виде тонкодисперсной жидкой водной взвеси (суспензии) различной консистенции, приготовленной с помощью миксера, используется для исследования ЖКТ.

К йодированным РКВ на жировой основе относятся:

- йодлипол, липиодол, йодатол, сверхжидкий липиодол и др. (для бронхографии, лимфографии, метросальпингографии, фистулографии, для выявления у новорожденных врожденных пороков пищевода и прямой кишки и др.);
- йодированные РКВ (таблетированные формы) — холевид, йопагност, билимин (для оральной холецистографии).

Йодированные РКВ на водной основе, используемые для контрастирования сосудов, подразделяются на ионные и неионные.

К ионным мономерам относятся растворы: кардиотраст, триотраст, уротраст, верографин, гипак, урографин и др. Для контрастирования желчевыводящей системы выполняется внутривенное струйное или капельно-инфузионное введение растворов билигноста, билиграфина (холангиография).

К неионным РКВ относятся мономеры и димеры:

- неионные мономеры: ультравист-иопромид (Schering) и омниопак-иогексол (Nycomed);
- неионные димеры — визипак-иодиксанол и иомерон (Nycomed), а также изовист-иотролан (Schering), иопамирон (иопамидол), оптирей (иоверон).

Неионные препараты отличаются низкой осмолярностью и минимальным воздействием на биологические мембраны, что обусловливает их меньшую токсичность и хорошую переносимость. Неионные препараты используются для проведения миелографии, при необходимости болюсного внутриартериального и венозного введения, а также для исследования па-

циентов с признаками аллергизации организма (бронхиальная астма, гиперфункция щитовидной железы, почечная недостаточность, сахарный диабет и др.). Применение неионных препаратов, по сравнению с ионными, сопровождается значительно меньшим риском развития побочных реакций (в 3–5 раз).

Внутрисосудистое введение ионных РКВ может сопровождаться побочными реакциями различной степени тяжести (слабые, выраженные, тяжелые).

Противопоказания к использованию РКВ.

- Аллергические реакции в анамнезе, возраст до 1-го года, сердечнососудистые заболевания, острая и хроническая почечная недостаточность, гиперурикемия, аллергические заболевания, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, обезвоживание, феохромоцитома, серповидноклеточная анемия, тиреотоксикоз.
- Предварительная проба на чувствительность к йоду не позволяет достоверно судить о переносимости рентгеноконтрастных препаратов и прогнозировать возникновение побочных реакций и осложнений.
- Проведение профилактических мероприятий снижает риск анафилактоидных реакций на РКВ.
- Для профилактики общих реакций вводится метилпреднизолон за 6–12 и 2 ч до введения РКВ и блокаторы Н1- и Н2-рецепторов гистамина.
- Побочные реакции и осложнения при внутривенном введении РКВ подразделяются на острые, развивающиеся в течение 1 часа, и отсроченные, развивающиеся в период от 1 часа до 7 дней.

Побочные реакции и осложнения делятся на острые и отсроченные, проявляются в виде:

- болевых ощущений (в груди, в животе, в сосудах);
- чувства тепла или жара, головокружения, приливов крови, головной боли, озноба;
- зуда кожных покровов, крапивницы, кожной сыпи;
- насморка, чихания, покраснения и набухания слизистых оболочек;
- отека лица, охриплости голоса, кашля, затруднения дыхания;
- тошноты, рвоты, диспепсических расстройств;
- тахикардии, (брадикардии), аритмии, повышения (понижения) артериального давления (АД);
- удушья, потери сознания, прочих побочных проявлений.

Тяжелые реакции встречаются относительно редко.

К острым побочным реакциям и осложнениям относятся острая левожелудочковая недостаточность, острая правожелудочковая недостаточность, анафилактический шок, астматическое состояние.

Острая левожелудочковая недостаточность — нарастающая одышка, цианоз, тахикардия, гипотония, циркуляторная гипоксия, отек легких. Первая помощь: для купирования состояния необходимо внутривенное введение 0,05% раствора строфантина или 0,06% раствора коргликона, 20,0 мл 40% глюкозы, 10% раствор кальция хлорида или кальция глюконата, 2,4% раство-

ра эуфиллина. Кислород, жгуты на конечности, глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон) в 5% растворе глюкозы.

Острая правожелудочковая недостаточность — нарастающая одышка, цианоз, тахикардия, повышение центрального венозного давления, которое проявляется набуханием вен и печени. Первая помощь: для купирования состояния необходимо внутривенное введение 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата, 2,4% раствора эуфиллина.

Анафилактический шок — кожный зуд, тяжесть, стеснение, боли в груди и эпигастральной области, одышка, покраснение лица, сменяющееся бледностью, падение артериального давления, судороги, потеря сознания. Первая помощь: для купирования состояния необходимо внутривенное введение 0,1% раствора адреналина или норадреналина, глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон) в 5% растворе глюкозы, эфедрин, дипразин. Кислород, жгут на конечность, если осложнение развилось в момент введения контрастного вещества.

Астматическое состояние. Первая помощь: для купирования состояния необходимо внутривенное введение 2,4% раствора эуфиллина, 2,5% раствора дипразина, 0,1% раствор адреналина, глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон) в 20% растворе глюкозы, лазикс. Кислород.

К отсроченным реакциям на введение РКВ относятся контраст-индуцируемая нефропатия, некролиз, синдром Стивена—Джонсона, синдром Лайела. При использовании неионных мономеров в качестве контрастных веществ побочные реакции наблюдаются реже, чем при использовании неионных димеров (например, Визипак).

Контраст-индуцируемая нефропатия. РКВ выводятся из организма путем клубочковой фильтрации, концентрируясь в почечных канальцах, оказывая прямое цитотоксическое действие, нарушают функциональную активность эпителия канальцев почек. Осложнения, обусловленные введением ионных рентгеноконтрастных препаратов, могут проявляться по типу интерстициального канальцевого нефрита, канальцевого нефроза или шоковой почки.

С целью предотвращения развития контраст-индуцируемых нефропатий целесообразно использование неионных контрастных средств и повышение внеклеточного объема жидкости (проведения гидратации изотоническим раствором натрия хлорида до и после проведения исследования). К фармакологическим препаратам, применяемым для профилактики контраст-индуцированной нефропатии, относятся АЦЦ, теофиллин, аскорбиновая кислота.

Качество исследования зависит от количества контрастного вещества и скорости его введения. Перед введением контрастного вещества выполняется нативное исследование. Расчеты времени получения изображения зависят от технических характеристик РКТ- и МРТ-установки, так, артериальная фаза при 16-срезовом РКТ может быть получена на 8-й секунде, на 64-срезовом РКТ — через 5 секунд. Для осуществления болюсного (одномоментного) внутривенного контрастирования используются автоматические шприцы, инжекторы.

Ангиография (артериография и флебография) — методики контрастирования артериальных и венозных сосудов с помощью йодированных водорастворимых контрастных веществ (ультравист, омниопак, везипак, оптирей и др.).

Введение РКВ осуществляется с помощью автоматического инжектора в поверхностно расположенные сосуды или через предварительно введенный катетер с обеспечением достаточной концентрации РКВ в потоке крови.

Ангиографические аппаратные комплексы позволяют получать многопроекционное цифровое изображение сосудов с учетом особенностей продвижения контрастного вещества по сосудам (регистрация фаз кровообращения — артериальной, капиллярной и венозной).

Цифровая субтракционная артериография использует возможности компьютерной техники для обработки получаемого при ангиографии рентгеновского изображения, что увеличивает разрешающую способность. Рентгеновский снимок выполняется до и после введения контрастного вещества. В процессе компьютерной обработки полученных данных изображение, выполненное до введения контрастного вещества (фоновое), вычитается из изображения с контрастным веществом. Полученное (конечное) изображение содержит информацию только о тех структурах, которые соответствуют расположению контрастного вещества, а остальные органы и ткани определяются в виде контуров.

Экскреторная урография — внутривенное введение РКВ для исследования паренхимы и выделительной системы почек. Рациональным является использование неионных контрастных веществ (например, ультрависта). Нисходящая цистография. Уретроцистография, микционная цистоуретрография.

Четырехфазное внутривенное контрастирование — внутривенное болюсное контрастирование. Мультиспиральная РКТ с внутривенным болюсным контрастированием демонстрирует высокую информативность в определении соотношения крупных сосудов с опухолевыми тканями, в выявлении костнодеструктивных изменений. Информативность метода в определении связи опухоли со стенкой полого органа значительно ниже, в связи с чем в сложных диагностических случаях показано дополнительное использование эндоскопических методов, цистографии, ирригографии,.

Методы, регулирующие размеры получаемого изображения (телерентгенография и прямое увеличение рентгеновского изображения). Телерентгенография — снимок на расстоянии для воспроизведения рентгенологического изображения, линейные размеры которого на снимке приближаются к истинным размерам исследуемого объекта. Метод прямого увеличения рентгеновского изображения используется для исследования тонких структур костно-суставного аппарата и легочного рисунка.

Методы 2- и 3-мерного пространственного исследования — линейная и компьютерная томография, панорамная томография, панорамная зонография.

Линейная томография — способ послойной рентгенографии с выделением различной толщины выделяемого слоя. При томографии толщина выделяемого слоя зависит от угла поворота трубки. Конструкция современных

томографов обеспечивает диапазон ее вращения от 6° до 70°. Стандартным рабочим является угол качания 30–40°. При угле поворота трубки больше 50° выделяются «тонкие срезы», от 30° до 15° — «толстые срезы». Методика послойного исследования позволяет воспроизводить изображение объекта (органа) на заданной глубине. Различают томографию продольную, поперечную и со сложным циклом движения рентгеновской трубки (круговым, синусоидальным). Толщина выявляемого среза зависит от размеров томографического угла и составляет 2–3 мм, расстояние между срезами (томографический шаг) устанавливается произвольно, обычно 0,5–1 см.

Зонография — послойное исследование (томография) под малым углом движения рентгеновской трубки (8–10 градусов). Толщина среза 10–12 мм, номографический шаг 1–2 см, при этом создается меньшая лучевая нагрузка на пациента. Углы поворота 10° и ниже позволяют получить изображение широкой зоны легкого — «монограммы». Этот способ томографии получил признание и широко используется при туберкулезе и других заболеваниях легких.

Панорамная зоография — современный многопрограммный метод послойного исследования зубочелюстной системы, придаточных пазух и орбит, пирамидок височных костей, верхних шейных позвонков.

РКТ — произведение поперечных срезов любой части тела с помощью узкого рентгеновского пучка при круговом движении рентгеновской трубки. Метод позволяет получить изображение нескольких поперечных срезов (до 25) с различным номографическим шагом (от 2 до 5 мм и более). Плотность различных органов фиксируется специальными датчиками, математически обрабатывается персональным компьютером и воспроизводится на экране дисплея в виде поперечного среза. Различия плотности структуры органов автоматически объективизируются с помощью специальной шкалы Hounsfield, что придает информации высокую точность о характере патологического субстрата в любом органе или в избранной «зоне интереса».

Спиральная РКТ. При использовании спиральной РКТ запись изображения в память персонального компьютера производится непрерывно. Специальная программа персонального компьютера позволяет реконструировать полученные данные в любой плоскости и воспроизвести трехмерное изображение органа или группы органов.

Несмотря на высокую диагностическую эффективность РКТ и признанный во всем мире авторитет метода, следует, однако, помнить о том, что использование современной РКТ сопряжено со значительной лучевой нагрузкой на пациента, что приводит к увеличению коллективной (популяционной) эффективной дозы. Последняя, например, при исследовании органов грудной клетки (25 слоев с 8 мм шагом) соответствует 7,2 мЗВ (для сравнения: доза при обычной рентгенографии в двух проекциях составляет 0,2 мЗВ). Таким образом, лучевая нагрузка при РКТ в 36–40 раз превышает дозу обычной двухпроекционной рентгенографии, например, органов грудной клетки. Данное обстоятельство диктует жесткую необходимость использования методов РКТ,

включая педиатрическую практику, исключительно по строгим медицинским показаниям.

Методы, используемые для оценки движения (рентгенотелевидение, видеомагнитная запись), применяются для регистрации движущихся органов (пульсирующих, перистальтирующих), например, при исследовании сердца, пищевода, диафрагмы, мочеточников и др.

Методы радионуклидной диагностики. Основываются на регистрации и измерении излучений от введенных в организм радиофармацевтических препаратов (РФП) или радиометрии биологических проб. Небольшие индикаторные количества радиоактивных нуклидов участвуют в кругообороте элементов в организме, не влияя на течение физиологических процессов. Универсальность радионуклидных методов обусловлена возможностью исследования биохимических процессов и анатомо-функциональных изменений и, следовательно, возможностью регистрации комплекса нарушений, возникающих при различных патологических состояниях.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — разновидность радионуклидного исследования, позволяет получить с помощью специального компьютерного томографа отображение всего тела и избирательного накопления в рецидивах или метастазах опухоли молекул, маркированных радиоактивными атомами-излучателями позитронов. Поскольку злокачественные опухоли потребляют глюкозу в большей степени, чем здоровые ткани, используется радиоактивно маркированный аналог глюкозы — 2-фтор, 18 F-2-дезокси-D-глюкоза. В результате ПЭТ регистрирует повышенное потребление глюкозы клетками злокачественной опухоли. В томографах последних поколений для регистрации излучаемых частиц использованы кристаллы германата висмута, при этом изображение получают одновременно в трех проекциях, что способствует определению более точной локализации патологического субстрата. Разрешающая способность (определение размеров опухолевого процесса) находится в пределах 4–6 мм. Лучевая нагрузка значительно ниже, чем при других рентгеновских методах исследования, и колеблется при общем исследовании в пределах 7,8–10 мЗв.

Добавление информации о физиологии посредством ПЭТ к анатомической информации, получаемой в результате РКТ, повысило эффективность выявления опухолей и оценки результатов лечения. С помощью ПЭТ/КТ появилась возможность вместе с анализом анатомических размеров измерять величину метаболической активности злокачественных образований.

Неионизирующие методы интроскопии. К методам исследования, не связанным с использованием источников ионизирующего излучения, получившим в последние десятилетия широкое применение в практическом здравоохранении, относятся УЗИ, МРТ и медицинская термография (тепловидение).

УЗИ основано на эффекте регистрации отраженного ультразвукового излучения в пределах 1,0–20,0 МГц и формирования линейного (статического) или многомерного (динамического) изображения. УЗИ широко используется для диагностики заболеваний различных органов сердечно-сосудистой

системы, органов пищеварения (печень, желчный пузырь, желчевыводящие протоки, поджелудочная железа), мочеполовых органов (почки, надпочечники, мочевой пузырь, матка, яичники, мошонка, предстательная железа), кишечника, поверхностно расположенных органов и тканей (щитовидной железы, молочные железы, лимфоузлов различной локализации). Метод УЗИ широко используется в педиатрии (многократные исследования, наблюдение за динамикой процесса, оценка эффективности лечения и т. д.). Аппараты для УЗИ комплектуются набором датчиков с различной частотой излучения. Предпочтительной частотой для исследования тучных пациентов является частота 2,5 МГц, поверхностно расположенные органы лучше визуализируются частотой 7 МГц. Для исследования глазного яблока и его внутренних структур — до 10 МГц. В процессе УЗИ используются различные типы датчиков:

- секторные — небольшая площадка контакта с кожной поверхностью обеспечивает широкое поле на больших глубинах при исследовании внутренних органов (через межреберные промежутки), мозга (через роднички новорожденного) и др.;
- линейные — создают большое поле зрения с хорошим разрешением и используются для исследования поверхностно и глубоко расположенных органов;
- конвексные с выпуклой поверхностью — обеспечивают широкое поле обзора на всех глубинах и используются обычно в гинекологии и акушерстве.

В клинической практике применяются различные способы УЗИ: одномерное (эхография), двухмерное (сканирование) и допплерография.

Одномерная эхография — датчик фиксирован, отраженные волны воспроизводятся в одномерном виде (кривой) — А-метод (от англ. *amplitude*). В неврологической и нейрохирургической клиниках метод получил название эхоэнцефалографии, с помощью которой определяют размеры желудочков мозга и диенцефальные образования. В глазной клинике используется метод эхоофтальмографии. Второй метод — М-метод (датчик также в фиксированном положении) используется для исследования движущихся объектов (сердце, сосуды) — эхокардиография.

Двухмерное сканирование — В-метод (от англ. *bright* — яркость). Датчик при исследовании перемещается по поверхности кожи пациента, чем обеспечивается серия сигналов от многих точек органа (объекта) и формирование двухмерного изображения в пределах градиентов серой шкалы, в виде оттенков от серого до черного цвета. Изображение может воспроизводиться на бумаге с помощью термопечати или лазерного принтера либо храниться на жестком диске компьютера.

Допплерография — основана на эффекте Допплера. УЗ-преобразователь неподвижен и формирует узкий пучок волн, направленный на исследуемый орган. Если объект (орган, кровь в сосуде) в процессе исследования перемещается, то частота УЗ-волн, возвращающихся в преобразователь, отличается от первичных волн. Поток крови (эритроцитов), движущийся к датчику, формирует на экране сигналы красного цвета, от датчика — синего цвета. По сдвигу

частот колебаний судят о скорости движения анатомических структур. Эти результаты могут быть выражены в виде количественных показателей скорости кровотока, в виде кривых и аудиально (сигналами), отражающих функциональную фазу (систолическая и диастолическая скорость).

Двухмерная допплерография в масштабе реального времени позволяет изучить форму, контуры и просвет кровеносных сосудов, обнаружить сужение и тромбы, отдельные атеросклеротические бляшки, нарушение кровотока, состояние коллатерального кровообращения, сокращения сердца, направление кровотока в камерах сердца и др. Недостатком метода является невозможность воспроизведения мелких сосудов.

Новые компьютерные программы позволяют воспроизводить трехмерное изображение, в связи с чем создаются условия для пространственной (объемной) оценки сосудистого разветвления. Применение современных компьютерных систем при УЗИ создает условия для изучения тока крови без использования контрастных сред и цветового воспроизведения.

МРТ — один из приоритетных и высокоинформативных современных методов неинвазивной диагностики. МРТ — исследование пациента в условиях магнитного поля.

Основу метода составляет феномен ядерно-магнитного резонанса, представляющий собой процесс поглощения ядрами, находящимися в постоянном магнитном поле, энергии электромагнитного излучения с переходом на более высокий энергетический уровень и с изменением ориентации (возбуждение), а затем возвратом в исходное состояние (релаксация) с потерей избытка энергии в виде излучения той же частоты.

В МРТ используется тот факт, что атомы водорода, составляющие основу различных тканей человеческого организма, а также другие атомы, например P_{31}, Na_{23}, N_{14}, C_{13}, представляют собой магнитные диполи, которые при помещении пациента внутрь сильного магнитного поля магнитно-резонансного томографа разворачиваются в направлении внешнего поля. Магнитные оси каждого протона начинают вращаться по направлению внешнего магнитного поля с частотой, прямо пропорциональной силе магнитного поля. В организме водород встречается, в основном, в молекулах воды. Вода может быть свободной или связанной с липидами, протеинами или другими биологическими макромолекулами и обмениваться между этими состояниями, что меняет МР-сигнал.

Различные ткани организма отличаются друг от друга по протонной плотности, поэтому поглощение энергии излучения тканями неодинаково. Интенсивность сигналов, отображаемых на мониторе, зависит от испускаемой энергии тканями, находящимися внутри магнитного поля. Наибольшую протонную плотность имеет жировая ткань, всегда отличающаяся более интенсивным сигналом, наименьшую — компактная костная ткань, которая имеет сигнал низкой интенсивности. Протонная плотность воды принимается за 1,0. Так как человек по весу более чем на две трети состоит из воды, этот сигнал является достаточно интенсивным для получения изображения.

При патологических процессах протонная плотность далеко не всегда изменяется существенно, что в ряде случаев затрудняет диагностику.

МРТ относится к наиболее универсальным методам получения медицинских изображений.

Преимущества МРТ перед другими методами заключаются в следующем:

- безвредность для организма в связи с отсутствием ионизирующего излучения;
- возможность воспроизведения изображения в любой плоскости и под любым углом;
- возможность реконструкции трехмерного изображения;
- высокая контрастность при воспроизведении мягких тканей;
- получение изображения с контрастом по количеству атомов водорода (протонная плотность), по временам релаксации или по коэффициенту диффузии;
- селективное изображение сосудов (магнитно-резонансная ангиография);
- количественное определение скорости и профиля течения крови;
- изучение процессов метаболизма с помощью *in vivo* магнитно-резонансной спектроскопии.

Реконструкция накопленной в персональном компьютере информации позволяет воспроизводить трехмерные МР-изображения. В клинической практике для повседневной диагностической работы оптимальными являются МР-системы со средней напряженностью магнитного поля (1,5 Тесла), дающие высокой интенсивности сигнал оптимальной контрастности, что позволяет решать большинство задач в реальной клинико-диагностической работе.

Аппараты с более высокими магнитными полями (2, 3, 4 Тесла) создают условия для быстрых и сверхбыстрых методов получения изображения менее чем за одну секунду. МРТ-аппараты открытого типа удобны для проведения исследований у детей.

Основной областью применения МРТ в клинике является ЦНС — головной и спинной мозг с получением изображения в сагиттальных, фронтальных и других срезах.

Магнитно-резонансная миелография — исследование спинного мозга с селективной визуализацией спинно-мозговой жидкости и спинного мозга.

Магнитно-резонансная ангиография — получение селективного изображения сосудов без введения контрастного вещества.

МРТ используются для исследования органов брюшной полости, органов дыхания и костно-суставного аппарата с четким изображением костной ткани, хрящей, связок, менисков и других анатомических структур.

Для контрастного усиления изображения исследуемых органов используются диагностические парамагнитные среды, например, «Омнискан» (гадодиамид) (Nycomed), «Магневист» (Schering) и др. В отличие от других диагностических сред магневист отличается хорошей переносимостью и используется при проведении МРТ всего тела, в том числе органов грудной клетки (легкие, средостение) и брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа),

тазовых органов (мочевой пузырь, репродуктивные органы), забрюшинного пространства (почки, надпочечники, лимфатические узлы), опорно-двигательного аппарата (суставы, мышцы) и др.

Мгновенное градиентное эхо (SnapShot FLASH) и эхо-планарная томография (EPI), основанные на использовании сверхбыстрых МРТ, используются для динамической и функциональной томографии.

МРТ используется также для неинвазивной (без введения контрастного вещества) визуализации функциональных особенностей состояния головного мозга. Магнитно-резонансная спектроскопия (*in vivo*) — метод применения МРТ с магнитными полями высокой напряженности (2–4 Т), позволяющий изучать и измерять биохимические процессы в живом организме на молекулярном уровне.

Медицинская визуализация является необходимостью в диагностике и лечении опухолей у детей.

МРТ позволяет получать анатомическую и физиологическую информацию. Диффузионно-взвешенные изображения улучшают как обнаружение новообразований, так и наблюдение за результатами терапии.

Совершенствование техники МРТ расширяет возможности диагностики онкологической патологии при выявлении заболеваний, их лечении и динамическом наблюдении. Дальнейшее развитие МРТ позволит обеспечить многоплоскостную анатомическую, функциональную и метаболическую диагностику в онкологии без применения радиоактивных препаратов.

Для онкологических больных актуальной является МРТ всего тела, что осложнено длительностью исследования и воздействием на организм пациента. Разработка технологии Tim (Total imaging matrix), за счет автоматического движения стола и последующей компьютерной обработки, позволяет сократить время исследования до стандартного без артефактов и потери сигнала.

Лучевая диагностика у детей в зависимости от патологии

При лейкозах:

- рентгенография грудной клетки;
- рентгенография позвоночника, коленных и лучезапястных суставов;
- УЗИ органов грудной полости, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, яичек.

При злокачественных лимфомах:

- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ носоглотки для уточнения состояния лимфатических узлов кольца Вальдейера;
- РКТ грудной полости с болюсным контрастированием для уточнения состояния тканей в области апертуры, ножек диафрагмы;

- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- МРТ скелета;
- сканирование костей скелета;
- сканирование лимфатической системы с цитратом галлия-67.

При злокачественных опухолях ЦНС:
- РКТ с болюсным контрастированием;
- МРТ с внутривенным контрастированием препаратами гадолиния для лучшего выявления патологического процесса в задней черепной ямке, височных долях, для дифференциальной диагностики кист и солидных опухолей, а также резидуальной опухолевой ткани с глиозами;
- магнитно-резонансная ангиография при планировании операционного вмешательства;
- магнитно-резонансная спектроскопия — для дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых изменений;
- ПЭТ — для определения степени злокачественности опухоли, дифференциальной диагностики рецидива опухоли с посттерапевтическими и послеоперационными изменениями (некроз, рубцовые изменения, отек).

При нейробластомах:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ грудной полости с болюсным контрастированием для уточнения состояния тканей в области апертуры, ножек диафрагмы;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- МРТ всего тела;
- МИБГ-сканирование;
- сканирование почек;
- рентгенография пораженных участков скелета.

При опухолях почек:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- РКТ грудной полости;
- сканирование почек;
- сканирование костей скелета при светлоклеточных опухолях почек;
- МРТ или РКТ головного мозга с контрастированием при рабдоидных опухолях почек.

При злокачественных опухолях мягких тканей:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ зоны поражения;
- МРТ зоны поражения;
- сканирование скелета;
- рентгенография зоны поражения.

При параменингеальных опухолях головы и шеи:
- рентгенография органов грудной клетки;
- РКТ головного мозга;
- МРТ головного мозга;
- УЗИ мягких тканей головы и шеи;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- РКТ грудной полости;
- сканирование костей скелета.

При опухолях мочеполовой системы, брюшной полости, малого таза:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения; брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- МРТ или РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- РКТ грудной полости;
- сканирование почек.

При опухолях грудной полости:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- МРТ или РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- РКТ грудной полости;
- сканирование почек.

При опухолях конечностей:
- рентгенография зоны поражения;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ грудной полости;

- сканирование скелета;
- сканирование почек.

При опухолях туловища:
- МРТ при паравертебральной локализации;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ грудной полости;
- сканирование скелета;
- сканирование почек.

При опухолях ЖКТ:
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ грудной полости;
- сканирование скелета;
- сканирование почек.

При злокачественных опухолях костей:
- рентгенография пораженной кости;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и зоны поражения;
- РКТ пораженной кости;
- МРТ пораженной кости;
- РКТ грудной полости;
- сканирование скелета;
- сканирование почек;
- сканирование мягких тканей.

При гистиоцитарных опухолях:
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ грудной полости;
- МРТ головного мозга;
- МРТ скелета;
- сканирование костей скелета;
- Сканирование лимфатической системы с цитратом галлия-67.

При ретинобластоме:

- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- УЗИ орбиты и глаза;
- РКТ головного мозга и орбиты;
- МРТ головного мозга и орбиты;
- рентгенография грудной клетки.

При тератомах:

крестцово-копчиковой локализации:

- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- РКТ грудной полости;
- сканирование костей скелета;
- сканирование почек;
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;

яичников:

- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- РКТ грудной полости;
- сканирование костей скелета;
- сканирование почек;
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;

средостения:

- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- РКТ грудной полости;
- мканирование костей скелета;
- мканирование почек;
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием;

яичек:

- УЗИ мошонки, периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;

- РКТ грудной полости;
- сканирование костей скелета;
- сканирование почек;
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием.

При опухолях печени:

- УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием и контрастированием ЖКТ перорально;
- РКТ грудной полости;
- сканирование костей скелета;
- сканирование почек;
- МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с болюсным контрастированием.

При неотложных состояниях и метаболических нарушениях в детской онкологии целесообразно проведение методов лучевой диагностики в зависимости от характера изменений.

При синдроме верхней полой вены:

- рентгенография грудной клетки;
- РКТ грудной плетки и шеи.

При эзофагите, желудочном кровотечении, тифлите, параректальном абсцессе:

- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- рентгенологическое исследование ЖКТ с бариевой взвесью;
- РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

При компрессии спинного мозга:

- РКТ, МРТ спинного и головного мозга с болюсным контрастированием.

Диагностика отдаленных последствий онкологических заболеваний у излеченных детей требует исследования различных органов и систем:

- исследования скелетно-мышечной системы с целью выявления такой патологии, как сколиоз, атрофия мышц, гипоплазия мышц, аваскулярный некроз, остеопороз, разная длина конечностей, нарушение прикуса, гипоплазия нижней челюсти, контрактуры кожи и сухожилий;
- исследования сердечно-сосудистой системы с целью выявления кардиомиопатии, гипертензии, сердечной недостаточности;
- исследования дыхательной системы с целью выявления фиброза легких, острой гиперчувствительности, некардиогенного отека легких;

- исследование ЦНС с целью выявления лейкоэнцефалопатии, минерализующей микроангиопатии, опухолей мозга (вторичные злокачественные опухоли);
- исследование эндокринной системы (яичников, яичек, щитовидной железы, мочеполовой системы) с целью выявления гипоталамо-гипофизарных факторов, дефицита гормона роста, дефицита лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, преждевременного полового созревания, дефицита тиреотропного гормона, дефицита адренокортикотропного гормона, гиперпролактинемии;
- исследование органов зрения и слуха;
- исследование ЖКТ и печени.

Радионуклидная диагностика в детской онкологии

Радионуклидная диагностика — одна из ведущих технологий лучевой диагностики, принцип которой основан на применении радионуклидов и меченых соединений (РФП) для диагностики различных заболеваний. В отличие от анатомо-топографических методов лучевой диагностики (ультразвуковой, рентгенологический и магнитно-резонансный методы), отображающих структурные характеристики исследуемых объектов, радионуклидная диагностика представляет собой метод «функциональной» визуализации. Этот процесс осуществляется путем внутривенного введения пациенту микроскопических количеств РФП, которые «деликатно» включаются в различные биологические процессы организма. Использование специфичных РФП обеспечивает избирательную доставку радиоактивной «метки» в органы и ткани пропорционально их функциональной активности. Такое «функциональное» включение может происходить в различных биологических структурах, начиная от органов и тканей и заканчивая клеточным и молекулярным уровнями. Регистрация излучения, исходящего от пациента (эмиссия) после введения РФП внутрь организма, производится с помощью специальной радиодиагностической аппаратуры (эмиссионные гамма-камеры или томографы). Сбор информации происходит в процессе или по окончанию распределения радиоактивной «метки» в организме пациента, что позволяет количественно оценивать функциональную активность исследуемого объекта (в том числе активность опухолевой ткани) и обеспечивает его «функциональную» визуализацию.

Одним из существенных достоинств радионуклидного метода при исследовании онкологических больных является возможность одномоментного поиска опухолевых очагов во всем организме пациента. Речь идет о радионуклидных методиках, получивших названия «сканирование всего тела» и «томография всего тела», которые являются ведущими технологиями при оценке распространенности опухолевого процесса и, следовательно, установлении стадии большинства онкологических заболеваний.

Современные диагностические радионуклиды подразделяются на две основные группы: гамма-излучающие и позитрон-излучающие. Для регистрации распределения гамма-излучающих радионуклидов применяются однофотонные эмиссионные детекторы, которые могут собирать информацию в режимах прицельной сцинтиграфии, сканирования «всего тела» и томографии (однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОФЭКТ). Существует также «невизуальная» методика оценки распределения гамма-излучающих радионуклидов посредством гамма-радиометрии, которая применяется, как правило, интраоперационно и осуществляется с помощью специальных миниатюрных гамма-датчиков, измеряющих интенсивность излучения над исследуемым объектом. При распаде позитрон-излучающего радионуклида происходит аннигиляция позитрона с электроном, в результате чего выделяются два фотона, которые разлетаются во взаимопротивоположных направлениях и должны быть одновременно зарегистрированы. Поэтому для регистрации излучения от позитрон-излучающих радионуклидов используются аппараты с замкнутой кольцевой сборкой детекторов, на которых выполняется двухфотонная ПЭТ.

Основной проблемой при интерпретации результатов радионуклидных исследований является «топографическая слепота» эмиссионного метода. В связи с этим современные разработки новой радиодиагностической аппаратуры направлены на создание так называемых гибридных томографов, сочетающих достоинства функциональной и анатомо-топографической визуализации: ОФЭКТ или ПЭТ, совмещенные с РКТ, — ОФЭКТ-РКТ или ПЭТ-РКТ; ПЭТ, совмещенная с МРТ, — ПЭТ-МРТ.

Однофотонные эмиссионные исследования выполняются на одно- или двухдетекторных аппаратах. Самым востребованным гамма-излучающим радионуклидом является ^{99m}Tc (технеций-99m), который получается непосредственно в клинике из генератора (сорбционная колонка, содержащая материнский радионуклид 99-молибден, при распаде которого образуется дочерний радионуклид ^{99m}Tc). ^{99m}Tc обладает низкой энергией гамма-излучения (140 кэВ) и считается самым оптимальным для однофотонной детекции радионуклидом. Самостоятельно ^{99m}Tc в форме ^{99m}Tc-пертехнетата используется для сцинтиграфии щитовидной железы и для ОФЭКТ головного мозга. С помощью специальных наборов (флаконы, содержащие лиофилизат различных неорганических или биоорганических соединений) и элюата ^{99m}Tc, получаемого после промывки генератора физиологическим раствором, как правило, простым смешиванием ***extempore*** готовятся РФП. Наиболее часто употребляются ^{99m}Tc-фосфонаты, которые используются для исследования костной системы. Также широко в онкологической практике применяется ^{99m}Tc- MIBI (метоксиизобутилизонитрил) или ^{99m}Tc-технетрил (отечественный аналог) — тумотропный РФП для диагностики рака молочной железы, распространенного РЩЖ, злокачественных опухолей костей и мягких тканей, аденомы паращитовидной железы. ^{99m}Tc-коллоид применяется для исследований лимфатической системы и для поиска «сторожевого» лимфатического узла.

^{99m}Tc-пирфотех (меченые эритроциты) предназначен для радионуклидного контроля насосной функции левого желудочка сердца у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерпию, а также для ОФЭКТ печени при дифференциальной диагностике гемангиом. ^{99m}Tc-ДТПК (диэтилентриаминпентауксусная кислота) и ^{99m}Tc-MAG3 (меркаптоацетилтриглицин) — РФП для радионуклидных исследований функции почек.

Другие гамма-излучающие радионуклиды производятся промышленным способом на мощных циклотронах. К ним относятся ^{123}I, ^{67}Ga, ^{111}In и ^{201}Tl. РФП, меченные этими радионуклидами, также готовятся в заводских условиях и поставляются в клинику в готовой для использования форме. ^{123}I-натрий йодид применяется для сцинтиграфии щитовидной железы и радионуклидной диагностики метастазов дифференцированного РЩЖ. ^{123}I-МИБГ (метайодбензилгуанидин) является важнейшим РФП для диагностики нейробластомы, феохромоцитомы и параганглиомы. ^{67}Ga-цитрат на протяжении последних 30 лет эффективно используется для диагностики злокачественных лимфом, нефробластомы, опухолей семейства саркомы Юинга, злокачественных опухолей костей и мягких тканей. ^{111}In-октреотид применяется для диагностики широкого спектра нейроэндокринных опухолей. У ^{201}Tl-хлорида, кардиологического РФП, с помощью которого изучается перфузия миокарда, обнаружены туморотропные свойства, что позволяет использовать его для диагностики злокачественных опухолей костей, мягких тканей и головного мозга.

ПЭТ выполняется на позитронных эмиссионных томографах, которые снабжены кольцевой детекторной системой, что позволяет собирать информацию в трехмерном пространстве с одновременным сканированием «всего тела». Позитрон-излучающие радионуклиды нарабатываются, как правило, на специализированных клинических циклотронах. Поскольку основная часть из этих радионуклидов являются ультракороткоживущими (период полураспада от нескольких минут до 2 часов), такой циклотрон желательно размещать в самой клинике. Полученные радионуклиды в дальнейшем используются для мечения различных биоорганических соединений с получением РФП для ПЭТ. Этот процесс осуществляется в специально оборудованных радиохимических лабораториях, где затем проводится контроль качества произведенных РФП. Самым востребованным позитрон-излучающим радионуклидом является ^{18}F (период полураспада — 2 ч). РФП, меченные ^{18}F, можно перевозить в другие близлежащие клиники, что позволяет более широко применять метод ПЭТ в клинической практике. Кроме того, на клиническом циклотроне можно получать другие, менее удобные для использования, позитрон-излучающие радионуклиды: ^{11}C (период полураспада — 20 мин); ^{13}N (период полураспада — 10 мин); ^{15}O (период полураспада — 2 мин). Существуют и генераторные позитрон-излучающие радионуклиды, для производства которых не требуется циклотрон. В онкологии к ним, в первую очередь, относится ^{68}Ga (период полураспада — 68 мин). Самостоятельно ^{18}F применяется в виде ^{18}F-натрий фторида для ПЭТ скелета. Самым популярным РФП для ПЭТ, безусловно, является ^{18}F-ФДГ (фтордеоксиглюкоза), получившая помина-

цию «Молекула XX века». ^{18}F-ФДГ является универсальным тумотропным РФП и рутинно используется для диагностики наиболее распространенных нозологий злокачественных опухолей: рак легкого, рак пищевода, плоскоклеточный рак органов головы и шеи, РЩЖ, рак молочной железы, меланома, злокачественные лимфомы, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак яичников, миелома. Однако эффективность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ недостаточно высока при исследовании опухолей мочеполовой системы (почка, мочеточники, мочевой пузырь и предстательная железа), высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей, гепатоцеллюлярного рака и др. В связи с этим проводятся исследования по созданию альтернативных РФП для ПЭТ. Обнадеживающие результаты получены по клиническому применению ^{11}C-метионина (опухоли головного мозга), ^{11}C (^{18}F)-холина (рак почки, простаты, гепатоцеллюлярный рак), ^{68}Ga-октреотид (нейроэндокринная опухоль). В последние годы ПЭТ широко внедрился в детскую онкологию, где наибольшее применение получили исследования с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-метионином.

^{18}F-ФДГ — нефизиологический аналог глюкозы, меченный позитрон-излучающим радионуклидом ^{18}F. Злокачественные опухоли обладают усиленным глюкозным метаболизмом, высокой скоростью глюкозного транспорта и внутриклеточной утилизации глюкозы, что обусловливает интенсивную аккумуляцию ^{18}F-ФДГ в опухолевые клетки. Из кровяного русла ^{18}F-ФДГ ПЭТ транспортируется в клетки посредством глюкозных транспортеров и фосфорилируется ферментом гексокиназой до ФДГ-6-фосфата. Все эти процессы происходят в опухолях более быстро благодаря повышенной экспрессии глюкозных транспортеров GLUT1 и GLUT3 и высокому уровню гексокиназы в злокачественных клетках. Поскольку содержание фермента глюкоза-6-фосфотазы, как правило, очень низкое в большинстве тканей, а особенно в опухолях, ФДГ-6-фосфат не может быть дефосфорилирован до ФДГ. Поэтому ФДГ-6-фосфат не проходит клеточную мембрану и задерживается в опухолевых клетках, как в «ловушке». Поскольку ФДГ-6-фосфат не может быть использован для включения его в метаболический процесс гликолиза, это приводит к внутриклеточному накоплению связанной с ним радиоактивной метки (^{18}F). Таким образом, становится возможной метаболическая визуализация опухолевых очагов. Полуколичественный анализ ^{18}F-ФДГ ПЭТ изображений можно производить при помощи расчетов стандартизованного значения накопления (SUV — Standardized Uptake Value), который, будучи скорректированным по введенной активности РФП и весу пациента, отображает метаболическую активность опухоли по сравнению с окружающими ее тканями.

Одним из существенных преимуществ ^{18}F-ФДГ ПЭТ является томографическое сканирование «всего тела» за одно исследование. Однако чувствительность этого метода существенно ограничена размерами опухолевых очагов (> 0,7–0,8 см). Кроме того, специфичность метода также не является абсолютной, так как причиной ложноположительных результатов ^{18}F-ФДГ ПЭТ могут являться острые и хронические воспалительные процессы (присутствие в очагах нейтрофилов, макрофагов), а также изменения в тканях, связанные с

перенесенными оперативными вмешательствами или с предшествующей ЛТ (посттравматическое воспаление и грануляционные ткани).

Основной причиной, вызывающей затруднения при интерпретации результатов ПЭТ, является отсутствие на эмиссионных томограммах четких анатомических ориентиров, что значительно осложняет проведение точной топографической привязки очагов повышенного накопления ^{18}F-ФДГ. Это особенно касается гиперметаболических очагов, располагающихся в непосредственной близости с органами, в которых происходит повышенное накопление меченой глюкозы, обусловленное или физиологическими особенностями некоторых органов (головной мозг, миокард, в меньшей степени активизированная адипозная ткань, мышцы, желудок), или с процессом выведения РФП из организма пациента (органы мочевыделительной системы, толстая кишка). Для устранения этого недостатка ПЭТ была разработана и в последнее десятилетие внедрена технология с использованием интегрированной системы ПЭТ-РКТ, которая в настоящее время в экономически развитых странах практически полностью вытеснила обычную ПЭТ. Объединение возможностей ПЭТ и РКТ позволяет точно совмещать функциональную и анатомо-топографическую информацию на одних и тех же томографических срезах. Это дает возможность проводить четкую анатомическую привязку гиперметаболических очагов, тем самым более достоверно распределяя их на физиологические и патологические. Использование объединенной ПЭТ-РКТ-системы значительно повышает эффективность диагностики опухолей по сравнению с возможностями каждого метода в отдельности. Кроме того, замена медленного трансмиссионного сканирования (использовавшегося ранее при ПЭТ для коррекции поглощения гамма-излучения) на скоростную РКТ позволила значительно сократить время исследования при ПЭТ-РКТ.

Важную роль при обследовании детей, больных онкологическими заболеваниями, также имеют радионуклидные исследования по оценке функции различных органов и систем. Особое значение придается динамической реносцинтиграфии, позволяющей определять секреторно-экскреторную функцию почек. Эта радионуклидная методика полезна при обследовании детей, больных опухолью Вилмса, в процессе определения тактики оперативного лечения. Кроме того, динамическая реносцинтиграфия чрезвычайно востребована при мониторинге за детьми, получающими ПХТ с включением в схемы нефротоксических химиопрепаратов. Необходимо отметить, что радионуклидный метод способен фиксировать нарушения секреторной функции почек задолго до появления характерных биохимических сдвигов. Это обстоятельство позволяет использовать результаты динамической реносцинтиграфии для своевременной коррекции дозировок нефротоксичных химиопрепаратов, или даже для изменения схем ПХТ.

При использовании радионуклидного метода для обследования детей особое значение придается максимальному снижению лучевых нагрузок на этот контингент пациентов. Основным принципом уменьшения вводимых активностей РФП при проведении радионуклидных исследований у детей является

оптимальное соотношение «минимальная активность/достаточное качество изображения». В 2008 г. опубликована последняя редакция (версия 1.5 2008) «Дозовой карты», которая была разработана Дозиметрическим и Педиатрическим комитетами Европейской ассоциации ядерной медицины. Этот документ предназначен для оптимального расчета активностей различных РФП, которые внутривенно вводятся детскому контингенту больных, что обеспечивает минимальные эффективные дозы облучения при радионуклидных диагностических исследованиях.

Роль радионуклидной диагностики в комплексном обследовании онкологических больных за последние два десятилетия претерпела значительные изменения. С внедрением в клиническую практику ультразвукового метода, РКТ и МРТ отпала необходимость в традиционной сцинтиграфической визуализации органов с помощью «органотропных» РФП (например, легких, печени, почек, поджелудочной железы, лимфатических узлов и т. п.) с целью диагностики их очагового поражения. При такой «негативной» сцинтиграфии в процессе радионуклидной визуализации органа выявлялись «холодные» очаги пониженного накопления «органотропного» РФП, косвенно соответствующие местам расположения опухолевой ткани (первичной или метастатической). Однако актуальными остаются радионуклидные исследования, направленные на визуализацию самих опухолевых очагов. Это направление, получившее название «позитивной сцинтиграфии опухолей», базируется на использовании так называемых «туморотропных» РФП. В зависимости от механизма включения таких РФП позитивная сцинтиграфия отражает либо реакцию окружающей ткани на инвазию опухоли, либо метаболические изменения в самих опухолевых очагах, либо распознает специфические биологические свойства новообразований. Так, при сцинтиграфии скелета с мечеными фосфонатами активная бластическая реакция нормальной костной ткани, окружающей первичную опухоль или метастаз, визуализируются в виде очагов повышенного минерального обмена. Радионуклид ^{123}I обладает тропностью к йодпоглощающим метастазам дифференцированного РЩЖ. ПЭТ с мечеными глюкозой или аминокислотами фиксирует злокачественные опухоли и их метастазы как аномальные очаги повышенного углеводного или белкового обмена. Тропность меченых МКА, используемых для иммуносцинтиграфии опухолей, объясняется их сродством к соответствующим опухолевым антигенам. Успешно применяется также визуализация опухолей, основанная на принципе «рецепторного анализа». Для этих целей используются меченые аналоги различных биологических веществ, например, гормонов или пептидов, которые избирательно связываются с соответствующими рецепторами, расположенными на поверхности опухолевых клеток. Иллюстрацией этому может служить радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей с помощью меченого октреотида, который является аналогом нейропептида соматостатина.

Базовым принципом ядерной медицины в диагностике новообразований является количественная оценка биологической активности опухолевых

очагов. Исходя из этого основными задачами радионуклидной диагностики в онкологической клинике являются:

- дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей;
- поиск регионарных и отдаленных метастазов;
- количественная оценка эффекта противоопухового лечения;
- раннее выявление рецидивов злокачественных опухолей и их дифференциальная диагностика с ятрогенными повреждениями (в частности с послеоперативными и постлучевыми некрозами и фиброзами).

Проблема применения радионуклидного метода в детской онкологии

Опухоли головного мозга. Составляют 16–20% всех злокачественных новообразований детского возраста и являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями у детей. Из морфологических вариантов опухолей головного мозга наибольший удельный вес (40%) имеют медуллобластомы — ПНЭО, на втором месте (30%) — астроцитомы различной степени злокачественности (высокой, средней и низкой, с преобладанием последней) и эпендимомы (10–20%).

Приоритет в первичной диагностике опухолей головного мозга, безусловно, принадлежит РКТ и МРТ. Эти анатомо-топографические методы лучевой диагностики, обладая высоким пространственным разрешением, являются стандартом для распознавания патологических образований в ткани головного мозга. Однако РКТ и МРТ имеют ограниченные возможности в дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей, новообразований от воспалительных процессов или сосудистых нарушений, послеоперационных изменений или отеков от остаточной опухолевой ткани, и рецидивов болезни от радиационных повреждений.

Напротив, радионуклидный метод обеспечивает функциональную информацию о вариабельности клеточных и биологических процессов, включая углеводный метаболизм, синтез белка и ДНК, мембранный биосинтез, экспрессию специфических рецепторов, мозговой кровоток и степень оксигенации тканей. Поэтому ОФЭКТ и ПЭТ являются чрезвычайно полезными методами дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых образований, определения степени злокачественности опухолей головного мозга и предсказания прогноза заболевания, точного установления границ новообразований. Кроме того, эти технологии могут применяться для управления стереотаксической биопсией, планирования и оценки эффективности терапии и для различения рецидивов от радионекрозов.

ОФЭКТ с ^{201}Tl- хлоридом или ^{99m}Tc-MIBI является полезной методикой для дифференциации жизнеспособной рецидивной или остаточной опухолевой ткани от патологических изменений, индуцированных хирургическим вмешательством или лучевым воздействием. Включение обоих РФП в опухоль не

зависит от степени повышения проницаемости (вплоть до разрушения) гематоэнцефалического барьера, а обусловлено активным трансмембранным проникновением этих радиоиндикаторов в опухолевую клетку. На этом механизме базируется возможность отличать активную опухолевую ткань от, например, постлучевого некроза, в результате которого целостность гематоэнцефалического барьера, как правило, нарушена. Таким образом, ^{201}Tl- хлорид и ^{99m}Tc-MIBI активно аккумулируются в опухоли головного мозга и практически не накапливаются в зоне некроза. Комбинация ОФЭКТ с туморотропными РФП и ОФЭКТ с перфузионными РФП (^{99m}Tc-HMPAO, гексаметилпропиленамин оксим) еще больше повышает специфичность дифференциальной диагностики этих состояний. Низкое включение ^{201}Tl-хлорида или ^{99m}Tc-MIBI, сочетающееся с пониженной перфузией исследуемого участка головного мозга, свидетельствует о некротической природе выявленных изменений.

Диагностика опухолей головного мозга у детей с внедрением в клиническую практику ПЭТ вышла на качественно новый уровень. Наиболее известными РФП, применяемыми для этой цели, являются ^{18}F-ФДГ и меченые аминокислоты. В настоящее время неоспоримым фактом является возможность определения степени злокачественности опухолей головного мозга по интенсивности включения ^{18}F-ФДГ в эти новообразования. Глиомы с высокой степенью злокачественности (низкодифференцированные) обладают способностью к более интенсивному захвату меченой глюкозы, чем опухоли с низкой степенью злокачественности (умеренно- и высокодифференцированные). Исключение составляют такие часто встречающиеся в детском возрасте опухоли, как пилоцитарная астроцитома (глиома с низкой степенью злокачественности — I степень) и папиллома хориоидального сплетения (доброкачественная опухоль). Эти опухоли головного мозга аномально аккумулируют ^{18}F-ФДГ на одном уровне с анапластической астроцитомой (III степень злокачественности). При динамическом наблюдении за пациентами прогрессивное увеличение захвата меченой глюкозы изначально высокодифференцированными опухолями свидетельствует об их деградации. Доказано, результаты ПЭТ с ^{18}F-ФДГ имеют прогностическое значение: прогноз заболевания ухудшается прямо пропорционально интенсивности захвата меченой глюкозы. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ при исследованиях после лечения может использоваться для дифференциации радиационного некроза и остаточной опухоли. Контрольные исследования во избежание ложных результатов рекомендуется выполнять не раньше, чем через 6 нед. после окончания лучевого лечения. Фактором, затрудняющим использование ПЭТ с ^{18}F-ФДГ для первичной диагностики и оценки эффективности лечения опухолей головного мозга, является значительное физиологическое накопление ^{18}F-ФДГ в ткани головного мозга, особенно в сером веществе. Интенсивность включения ^{18}F-ФДГ в высокодифференцированные опухоли может быть сопоставима с накоплением радиоиндикатора в белом веществе головного мозга, а в опухолях с высокой степенью злокачественности — с аккумуляцией ^{18}F-ФДГ в сером веществе. В связи с этим важную роль при ПЭТ с ^{18}F-ФДГ играют так называе-

мые «отсроченные» исследования (от 3 до 5 ч после инъекции радиоиндикатора). Биологическим обоснованием такого методического подхода является установленный факт более быстрой элиминации ^{18}F-ФДГ из здоровых тканей головного мозга и из области некроза по сравнению с опухолью. Кроме того, если это возможно, настоятельно рекомендуется совместное использование ПЭТ с ^{18}F-ФДГ и контрастной МРТ головного мозга. Повышенное накопление меченой глюкозы в сочетании с интенсивным контрастированием является верным признаком наличия в исследуемой зоне активной опухолевой ткани. Аминокислоты и их аналоги, меченные позитрон-излучающими радионуклидами, составляют другую группу РФП, используемых для ПЭТ при диагностике опухолей головного мозга. Особая привлекательность этих радиоиндикаторов заключается (по сравнению с ^{18}F-ФДГ) в их более интенсивном включении в опухоли и значительно меньшем накоплении в нормальной ткани головного мозга. Наиболее изученным РФП является ^{11}C-метионин. ПЭТ с этой меченой аминокислотой является более чувствительным и специфичным методом, чем ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, при диагностике рецидивов глиом головного мозга. ПЭТ с ^{11}C-метионином признан методом выбора при проведении радиоуправляемых нейрохирургических биопсий и планировании стереотаксической радиотерапии опухолей головного мозга. В настоящее время получены обнадеживающие результаты по использованию для диагностики опухолей головного мозга другой меченой аминокислоты — тирозина. ^{18}F-тирозин является по своим биологическим свойствам близким аналогом ^{11}C-метионина и обладает аналогичными диагностическими возможностями. Однако преимущество этого РФП заключается в использовании более удобного в практическом применении радионуклида ^{18}F (период полураспада ^{18}F — 110 мин, а ^{11}C — 20 мин). Кроме того, необходимо упомянуть о ^{18}F-фтормизонидазоле. Этот РФП является маркером гипоксии опухолевой ткани, что обусловливает его большое значение при планировании ЛТ опухолей головного мозга.

Злокачественные лимфомы. Среди РФП, использующихся для радионуклидной диагностики злокачественных лимфом, безусловным ветераном признан ^{67}Ga-цитрат, который уже более 30 лет успешно применяется для стадирования и мониторинга за больными ЛХ и НХЛ. ^{67}Ga-цитрат относится к условно туморотропным РФП. До настоящего времени точного механизма избирательного накопления ^{67}Ga-цитрата в опухолевой, гранулематозной или воспалительной тканях не установлено. Считается, что этот РФП включается в активно делящиеся клетки посредством сразу нескольких механизмов. После внутривенного введения ^{67}Ga-цитрат, являясь аналогом железа, связывается преимущественно с белками плазмы трансферрином и лактоферрином. Первый белок доставляет РФП к клеткам, богатым трансферриновыми рецепторами (рецепторный механизм обнаружения опухолевых очагов), второй белок аккумулирует ^{67}Ga-цитрат в местах скопления лейкоцитов (воспалительные очаги). Внутрь опухолевой клетки РФП попадает, с одной стороны, за счет повышенной проницаемости ее мембраны (биофизический механизм аккумуляции), а с другой стороны, как следствие пониженной pH

цитоплазмы в результате повышенной гликолитической активности опухолевой ткани (биохимический механизм включения, аналогичный метаболическому захвату меченой глюкозы).

До начала XXI в., когда началось широкое внедрение в клиническую практику ПЭТ с ^{18}F-ФДГ (^{18}F-ФДГ ПЭТ), сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом имела значение «метода выбора» при диагностике злокачественных лимфом, в том числе и в детской онкогематологии. Методика успешно применялась на всех этапах ведения больных злокачественными лимфомами: при определении первичной распространенности опухолевого процесса (стадирование), оценке эффективности проводимого лечения и для своевременного выявления рецидивов заболевания (рестадирование). При первичном стадировании эффективность сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом ограничивалась разрешающей способностью гамма-камер, позволяющей визуализировать опухолевые очаги размером более 2,0 см. Это обстоятельство особенно затрудняло оценку состояния периферических лимфатических узлов. Кроме того, был установлен факт влияния гистологического варианта ЛХ на чувствительность сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом: этот показатель был в 2 раза выше при смешанно-клеточном варианте по сравнению с нодулярным склерозом. С другой стороны, эта методика обладала неоспоримой ценностью для оценки состояния внутригрудных (чувствительность 98%, специфичность 92%) и забрюшинных лимфоузлов. Благодаря широкому использованию сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом детская онкогематология практически отказалось от таких инвазивных диагностических методов, как нижняя прямая рентгено-контрастная лимфография и эксплоративная лапаротомия. При оценке эффективности проводимого лечения у детей, больных ЛХ, методика оказалась наиболее ценной при определении состояния внутригрудных лимфоузлов (чувствительность 87%, специфичность 96%), особенно у пациентов, получивших ЛТ. Сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом, как метод определения активности опухолевой ткани в пораженных лимфоузлах, часто обеспечивает более объективную оценку по сравнению с рентгенологическим методом. Последний, отражая динамику после лечения только по размерам тени средостения, может давать ложноположительные заключения в тех случаях, когда увеличенные внутригрудные лимфоузлы после облучения не сократились до нормальных размеров за счет их постлучевого фиброза или спаечных процессов в средостении. Необходимо подчеркнуть важные особенности интерпретации результатов сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом, выполненной с целью оценки эффективности проведенного лечения. Дело в том, что терапевтические агенты, применяемые при лечении злокачественных лимфом, могут оказывать повреждающее воздействие на соседние с опухолевыми очагами здоровые органы и ткани. Так, в поле облучения шейно-надключичных зон попадают слюнные железы, а при ЛТ на лимфоузлах средостения и бронхопульмональные лимфоузлы лучевому воздействию могут подвергаться парамедиастинальные отделы легких. Исходом такого облучения в первом случае является активная регенерация слюнных желез, а во втором — постлучевой парамедиастинальный пульмонит. Оба эти

состояния приводят к интенсивному повышенному включению ^{67}Ga-цитрата в вышеуказанные структуры при исследованиях, выполненных непосредственно после ЛТ. Такая аккумуляция РФП может имитировать активные опухолевые очаги и способствовать получению ложноположительных результатов. Правильный учет этих особенностей распределения ^{67}Ga-цитрата при интерпретации получаемых сцинтиграмм и соблюдение временных интервалов между окончанием облучения и контрольным исследованием (оптимально 2–3 мес.) обеспечивают адекватные диагностические результаты. ПХТ, особенно с включением в схемы преднизолона, оказывает повреждающее действие на вилочковую железу при лечении детей, больных злокачественными лимфомами. Последующая регенерация тимуса обусловливает повышенное накопление ^{67}Ga-цитрата в проекции верхнего средостения, что может быть ошибочно истолковано как рецидив опухолевого заболевания. При анализе этого явления был выявлен ряд закономерностей. Во-первых, визуализация вилочковой железы наиболее вероятна у детей в возрасте до 8 лет, т. е. у пациентов, тимус которых еще не претерпел выраженных инволютивных изменений. Во-вторых, прослеживается зависимость появления этого феномена от сроков окончания ПХТ. Визуализация тимуса значительно чаще наблюдается в течение первых 2 мес. после завершения лекарственного лечения, что свидетельствует о наиболее активной регенерации железы именно в этот период после повреждающего действия ПХТ. Правильный учет возраста пациентов и сроков окончания ХТ способствует более адекватной интерпретации получаемых результатов при сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом и в конечном итоге приводит к максимально объективной оценке эффективности проводимого лечения. Что касается этапа дальнейшего наблюдения за детьми, больными ЛХ, то сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом зарекомендовала себя как эффективный метод выявления рецидивов заболевания (чувствительность 93%, специфичность 92%), особенно в таких труднодоступных для других методов исследования отделах лимфатической системы, как лимфоузлы ворот печени и селезенки, забрюшинные лимфоузлы.

Более поздние исследования зарубежных авторов также показали высокую чувствительность сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом при оценке состояния медиастинальных лимфоузлов (100%) и шейно-надключичных лимфоузлов (85,6%) при обследовании детей, больных ЛХ. Однако чувствительность метода оказалась ниже при исследовании подмышечных (72,7%) и забрюшинных лимфоузлов (68,7%). Что касается эффективности сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом при выявлении вовлечения в опухолевый процесс внутренних органов, то чувствительность этого метода составила 66,6% для легких, 50% для селезенки и 80% для костной системы. Кроме того, при исследованиях по оценке эффективности противоопухолевого лечения было отмечено прогностическое значение результатов сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом. Понижение интенсивности включения РФП в опухолевые очаги после терапии свидетельствовало о благоприятном прогнозе течения заболевания у данного пациента. И, наоборот, детям, у которых аккумуляция ^{67}Ga-цитрата остава-

лась повышенной при исследованиях после лечения, требовалось назначение более агрессивной терапии.

На протяжении последних пятнадцати лет в практику обследования больных злокачественными лимфомами был внедрен и в настоящее время широко и успешно применяется другой радионуклидный метод: ^{18}F-ФДГ ПЭТ. Явным преимуществом ^{18}F-ФДГ ПЭТ перед сцинтиграфией с ^{67}Ga-цитратом является более высокое пространственное разрешение позитронных эмиссионных томографов (от 0,7–0,8 см) по сравнению с гамма-камерами (от 2,0–2,5 см), что значительно повышает качество и эффективность исследования. Лучевые нагрузки на исследуемых детей при использовании ^{18}F-ФДГ значительно ниже таковых по сравнению с применением ^{67}Ga-цитрата: эффективная доза колеблется в зависимости от возраста в пределах 0,021–0,049 и 0,13–0,33 мЗв/МБк соответственно. Преимущества в дозиметрии позволяют более часто использовать ^{18}F-ФДГ ПЭТ в процессе наблюдения за больными. Кроме того, при ПЭТ значительно сокращается время исследования: несколько часов (вместе с подготовкой) вместо 2 суток при сцинтиграфии с ^{67}Ga-цитратом.

В современной литературе имеется множество публикаций, посвященных использованию ПЭТ-РКТ для обследования взрослых больных злокачественными лимфомами. Однако количество работ по исследованию пациентов детского возраста весьма ограничено. Это обстоятельство существенно затрудняет объективную оценку возможностей этого метода при диагностике ЛХ и НХЛ у детей. Из немногочисленных зарубежных статей следует, что ^{18}F-ФДГ ПЭТ является эффективным и полезным методом для определения первичной распространенности злокачественных лимфом, оценки эффективности противоопухолевой терапии и для выявления рецидивов ЛХ и НХЛ у детей. Подобно ^{67}Ga-цитрату, ^{18}F-ФДГ более интенсивно аккумулируется в высоко дифференцированных лимфомах по сравнению с низко дифференцированными лимфомами. В последних работах зарубежных исследователей было констатировано, что ^{18}F-ФДГ ПЭТ-РКТ является более эффективной технологией в выявлении опухолевых очагов при ЛХ и НХЛ и значительно улучшает чувствительность, специфичность и точность (95,9, 99,7 и 99,6% соответственно) по сравнению с ОДМ (70,1, 99,0 и 98,3% соответственно). Анализ полученных данных убедительно свидетельствует о более высокой эффективности ^{18}F-ФДГ ПЭТ по сравнению с ОДМ при диагностике поражения всех групп лимфоузлов и большинства экстранодальных (кроме легких) опухолевых очагов. Однако проблема оценки состояния легких устраняется при использовании совмещенной технологии ^{18}F-ФДГ ПЭТ-РКТ. ^{18}F-ФДГ ПЭТ признана эффективным методом диагностики специфического поражения селезенки у детей, больных злокачественной лимфомой. Точность этого метода превышает аналогичный показатель для РКТ, при которой главным критерием вовлечения селезенки в опухолевый процесс является положительный селезеночный РКТ-индекс или пониженная плотность органа (97 и 57% соответственно). Поскольку с помощью ^{18}F-ФДГ ПЭТ возможно выявлять опухолевые очаги, которые не диагностируются ОДМ, на основании результатов этого метода происходит измене-

ние стадии заболевания в сторону ее повышения и соответственное изменение плана лечения в 10–23% случаев первичной диагностики злокачественной лимфомы у детей. Идентификация зон интенсивного включения ^{18}F-ФДГ соответственно костному мозгу может быть особенно полезна для определения мест костномозговой биопсии или даже заменять биопсию при стадировании. Обнадеживающие результаты получены в отношении ^{18}F-ФДГ ПЭТ как метода оценки эффективности противоопухолевой терапии злокачественных лимфом у детей. Особенную ценность представляют исследования, проведенные в ранние сроки лечения (например, после 2 первых курсов ПХТ), результаты которых имеют важное прогностическое значение и позволяют после стратификации пациентов проводить риск-адаптированную терапию. Отрицательные результаты ^{18}F-ФДГ ПЭТ на раннем этапе лечения свидетельствуют о благоприятном прогнозе у конкретного пациента в отношении маловероятной перспективы развития рецидива заболевания. Позитивные результаты, напротив, обусловливают высокий риск развития рецидива заболевания и диктуют необходимость эскалации противоопухолевой терапии. Чувствительность и прогностическое значение отрицательного результата ^{18}F-ФДГ ПЭТ по сравнению с ОДМ составили 100 и 100%, 50 и 75% соответственно.

^{18}F-ФДГ ПЭТ также имеет большую практическую ценность при определении активности остаточных мягкотканных образований, визуализируемых при ОДМ после терапевтических воздействий. Отсутствие аккумуляции ^{18}F-ФДГ в остаточной массе свидетельствует о полном эффекте лечения, в то время как повышенное включение РФП обусловливается наличием активной остаточной опухолевой ткани или рецидивом заболевания. Однако негативные результаты ^{18}F-ФДГ ПЭТ после завершения ХТ полностью не исключают наличия микроскопических опухолевых очагов. Таким образом, ^{18}F-ФДГ ПЭТ является более объективным методом оценки эффективности лечения злокачественных лимфом у детей, чем ОДМ (точность 91% против 66% соответственно).

Сравнительно невысокая специфичность и прогностическое значение положительного результата ^{18}F-ФДГ ПЭТ, как при первичном стадировании, а особенно при оценке эффективности лечения и рестадировании (78 и 25%), объясняется довольно большим количеством ложноположительных результатов. Дело в том, что даже физиологическое распределение ^{18}F-ФДГ у детей отличается от такового при исследовании взрослых. Повышение физиологической активности лимфатической ткани в глоточном кольце Вальдейера—Пирогова и в илеоцекальной области, активный тимус и гематопоэтический костный мозг, ростковые эпифизарные зоны длинных трубчатых костей у детей обусловливают повышенное включение ^{18}F-ФДГ в этих областях и органах. Кроме того, дети более подвержены активации мышечной системы (повышенная подвижность) и стимуляции термогенной активности бурой жировой ткани при охлаждении, что также приводит к повышенной аккумуляции ^{18}F-ФДГ в мышцах и адипозной ткани. Лечебные воздействия также могут изменять характер распределения ^{18}F-ФДГ. Это, прежде всего, по аналогии с ^{67}Ga-цитратом, касается повышенного включения ^{18}F-ФДГ в регенерирующий тимус после повреждающего воздей-

ствия ПХТ. Накопление ^{18}F-ФДГ в костном мозге значительно стимулируется после применения в процессе лечения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Постлучевые пневмониты также могут сопровождаться повышенным накоплением ^{18}F-ФДГ. Помимо этого, хорошо известно, что различные инфекционные, воспалительные, посттравматические (в том числе послеоперационные) процессы также являются причиной возникновения гиперметаболических очагов. Незнание этих особенностей и недооценка анамнестических данных могут обусловливать возникновение ложноположительных результатов при интерпретации данных ^{18}F-ФДГ ПЭТ неопытным исследователем.

Чрезвычайно перспективной является интеграция ^{18}F-ФДГ ПЭТ-РКТ в планирование ЛТ при лечении детей, больных злокачественной лимфомой. Этот метод метаболической визуализации способен в трехмерном пространстве точно определять границы активной опухолевой ткани внутри реконструированного с помощью ОДМ очага, подлежащего облучению. Это позволяет избежать вредного облучения здоровых тканей при определении радиотерапевтических полей, что особенно важно при лечении детей.

Таким образом, радионуклидный метод является методом выбора при обследовании детей, больных злокачественной лимфомой, на всех этапах клинического ведения таких пациентов. Комбинация ^{18}F-ФДГ ПЭТ с РКТ значительно повышает диагностическую эффективность метода, облегчает интерпретацию результатов и значительно сокращает количество ложноположительных результатов.

Нейробластома. Составляет около 8% всех злокачественных опухолей в детском возрасте и в структуре заболеваемости занимает 4-е место. Примерно 60% больных нейробластомой на момент установления диагноза имеют метастатическое распространение опухолевого процесса. Наиболее часто метастазами поражается костный мозг и кости, далее следуют регионарные лимфоузлы и печень, реже легкие и головной мозг.

Радионуклидная диагностика является одним из важнейших методов обследования детей, больных нейробластомой. Стандартной методикой в этой области детской онкологии является сканирование «всего тела» с ^{123}I-МИБГ, которое обычно дополняется ОФЭКТ или ОФЭКТ-РКТ отдельных областей тела пациента. Томографические исследования (особенно в сочетании с низкодозной РКТ) повышают точность топической локализации опухолевых очагов, что в конечном счете способствует увеличению эффективности диагностики. Для уточнения локализации опухолевых очагов, выявленных в скелете (костная ткань или костный мозг), применяется сканирование костей с ^{99m}Tc-фосфонатами. МИБГ является функциональным аналогом норадреналина и обладает тропностью к опухолям, происходящим из нервного гребешка (нейробластома, феохромоцитома, параганглиома и т. п.). Известно, что чувствительность и специфичность сканирования с ^{123}I-МИБГ при исследовании детей, больных нейробластомой, составляет 88–93% и 83–92% соответственно. Ложноположительные результаты этого исследования обусловлены, как правило, ошибочной интерпретацией очагов физиологического

включения ^{123}I-МИБГ (надпочечники, слюнные железы, носоглотка, бурая жировая ткань, почки, мочевой пузырь), а также накоплением РФП в зрелой ганглионевроме. В этих случаях особенно важными являются дополнительные томографические исследования, которые позволяют четко дифференцировать физиологические накопления от патологических очагов и избежать ошибок при интерпретации результатов. Ложноотрицательные результаты методики в большинстве случаев связаны с малыми размерами остаточной опухолевой ткани после терапии. Кроме того, около 10% нейробластом не аккумулируют ^{123}I-МИБГ. Часть таких опухолей изначально обладает такими особенностями, в то время как другие опухоли приобретают ^{123}I-МИБГ-негативность в процессе течения заболевания. Предполагается, что данный феномен связан с низкой экспрессией норадреналиновых транспортеров. Несмотря на этот недостаток, существует практика использования сканирования с ^{123}I-МИБГ в качестве метода «молекулярной» биопсии для установления диагноза нейробластомы. Такие ситуации обычно возникают при обследовании детей до 1 года, когда отсутствует возможность выполнения инвазивных диагностических вмешательств (пункционная, лапароскопическая или открытая биопсия) для установления морфологического диагноза. Зачастую только на основании положительных результатов исследования с ^{123}I-МИБГ детям назначается ПХТ в соответствии со стандартами лечения нейробластомы. При первичных исследованиях количество опухолевых очагов, визуализированных с помощью ^{123}I-МИБГ, прямо пропорционально коррелирует с тяжестью опухолевого процесса и, как следствие, с прогнозом заболевания. Например, активно изучается значение результатов первичного сканирования с ^{123}I-МИБГ для определения вероятности достижения полной ремиссии после индукционной ХТ. Возможность исследования «всего тела» делает сканирование с ^{123}I-МИБГ чрезвычайно полезной технологией определения распространенности опухолевого процесса при нейробластоме. Метод позволяет диагностировать опухолевые очаги практически в любом органе или ткани. Особенно уникальным свойством сканирования с ^{123}I-МИБГ является его способность определять опухолевое поражение костного мозга и мягких тканей при нейробластоме. Хорошо известны топографические ограничения пункционной биопсии костного мозга с морфологическим исследованием. При этом в настоящее время ни один из методов лучевой диагностики не в состоянии своевременно диагностировать поражение костного мозга при нейробластоме. Ультразвуковое подтверждение, выявленных при сканировании с ^{123}I-МИБГ специфических очагов в мягких тканях, может запаздывать на 3–4 мес. Особое место занимает использование ^{123}I-МИБГ для оценки эффективности лечения нейробластомы у детей. Этот РФП является высоко специфичным маркером непредвиденных опухолевых очагов в скелете и лимфатических узлах и «функциональным» индикатором остаточной опухолевой ткани. Известно, что позитивный результат сканирования с ^{123}I-МИБГ после индукционной ХТ или сразу по окончании ВДХТ может быть прогностическим маркером высокой вероятности рецидива заболевания. Периодичность

проведения сканирования с ^{123}I-МИБГ при наблюдении в процессе лечения и при последующем мониторинге зависит от того, в какой группе риска находится ребенок, больной нейробластомой. Наиболее часто, практически по любой возникающей необходимости, эти исследования должны выполняться у детей высокой группы риска. Особенно важна своевременная оценка эффективности меняющихся индивидуальных режимов лечения и раннее выявление бессимптомных рецидивов заболевания. У детей средней и низкой группы риска это исследование должно проводиться до и после окончания терапии, а в процессе дальнейшего наблюдения с интервалом в 6 мес. в течение 1 года для больных низкой группы риска и в течение 2 лет для пациентов средней группы риска.

ПЭТ с ^{18}F-ФДГ может использоваться для диагностики нейробластомы в случаях ^{123}I-МИБГ-негативных опухолей. В обычной практике этот метод менее специфичен для нейробластомы, чем сканирование с ^{123}I-МИБГ. Меченая глюкоза может накапливаться в очагах воспаления, а ее повышенное физиологическое накопление в головном мозге является помехой для выявления метастазов в области свода черепа. Однако ПЭТ с ^{18}F-ФДГ в ряде случаев обладает большей чувствительностью при выявлении мелких мягкотканных опухолей и метастазов в лимфатические узлы.

Опухоль Вилмса, или нефробластома, представляет собой высоко злокачественную эмбриональную опухоль, которая развивается из метанефрогенной мезодермы. Эта опухоль является наиболее частым злокачественным новообразованием мочеполового тракта у детей и составляет около 8% от всех опухолей детского возраста. Наиболее часто она встречается у детей до 5 лет (75%) и в некоторых случаях сочетается с врожденными аномалиями. У 5% больных наблюдается первично двустороннее поражение почек. Наиболее часто опухоль метастазирует в легкие, печень, кости и забрюшинные лимфоузлы. Лечение проводится комплексно: хирургическое, ХТ и ЛТ.

Радионуклидный метод до появления ПЭТ играл незначительную роль в лучевой диагностике опухоли Вилмса. Проводившиеся попытки использовать для этой цели ^{201}Tl-хлорит и ^{67}Ga-цитрат не привели к удовлетворительным результатам. Однако с активным внедрением в клиническую практику ПЭТ в ряде исследований была доказана тропность ^{18}F-ФДГ к нефробластоме. Этот факт послужил поводом к дальнейшему изучению возможностей ПЭТ с ^{18}F-ФДГ при первичной диагностике, стадировании, оценке эффективности лечения и выявлении рецидивов заболевания при мониторинге за детьми, больными опухолью Вилмса.

При установлении диагноза ПЭТ-РКТ с ^{18}F-ФДГ позволяет получать полезные сведения о локализации участков опухоли с максимальной метаболической активностью, что обеспечивает наибольшую информативность последующей биопсии. Ценной является возможность метода дифференцировать нефробластому от нефрогенных эмбриональных остатков (персистирующей нодулярной бластемы) и нефробластоматоза и в отношении последних устанавливать их потенциальную склонность к постепенному перехо-

ду в опухоль Вилмса. Отмечена хорошая корреляция между интенсивностью включения ^{18}F-ФДГ в опухоль и ее гистологической дифференцировкой. Однако недавние исследования показали, что ПЭТ с ^{18}F-ФДГ не дает какой-либо дополнительной информации к результатам традиционных методов лучевой диагностики при стадировании нефробластомы и при прогнозировании клинического исхода заболевания. Особенные трудности при ПЭТ с ^{18}F-ФДГ вызывает диагностика мелких (менее 10 мм) метастазов в легкие. С другой стороны, обнадеживающие результаты получены при исследованиях по применению этого метода для оценки эффективности терапии нефробластомы. Опухоль Вилмса стромального подтипа в отличие от опухолей с преобладанием эпителиального компонента может в случаях эффективного лечения не сокращаться в анатомических размерах. Поэтому результаты ПЭТ, отражающие изменения активности опухолевой ткани на фоне лечения («метаболический» ответ), позволяют более объективно оценивать эффективность терапии, чем данные анатомо-топографических методов диагностики. При рестадировании в процессе выявления рецидива заболевания ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, как метод томографии «всего тела», позволяет детектировать метастазы в нетрадиционных зонах опухолевого распространения нефробластомы.

Необходимо подчеркнуть особое значение динамической реносцинтиграфии при обследовании детей, больных опухолью Вилмса. Этот метод играет решающую роль в процессе определения тактики оперативного лечения. По результатам динамической реносцинтиграфии возможно определить функциональный резерв остающейся после нефрэктомии единственной почки. Эта уникальная информация используется затем для адекватного планирования объема хирургического вмешательства. При неудовлетворительном функциональном резерве остающейся почки рассматривается вопрос о возможности замены нефрэктомии на резекцию пораженного органа. Еще большую актуальность эта радионуклидная методика приобретает при исследовании детей с двухсторонней опухолью Вилмса.

Опухоли костей. Составляют около 10% всех злокачественных новообразований у детей и встречаются в основном во втором десятилетии их жизни. Более чем 95% первичных опухолей костей у детей приходится на остеогенную саркому и саркому Юинга.

Приоритет при первичной диагностике костных опухолей безусловно принадлежит рентгенологическому методу, который обладает богатейшей семиотикой и позволяет устанавливать диагноз еще до морфологического исследования. Однако неотъемлемой частью комплексного обследования детей, больных первичными костными опухолями, является, в первую очередь, радионуклидное сканирование скелета с ^{99m}Tc-фосфонатами. Эта процедура проводится как стартовое исследование для последующей оценки эффективности консервативного или органосохраняющего лечения, а также для определения распространенности опухолевого процесса. При остеосаркоме наблюдается, как правило, высоко интенсивное включение остеотропного РФП в первичную опухоль, в то время как наиболее агрессивная часть последней

обычно представляется зоной пониженного включения радиоиндикатора вследствие спонтанного некроза (рост опухоли опережает ангиогенез). Появление в этих зонах накопления РФП при исследованиях, выполняемых на этапах консервативного лечения, свидетельствует о положительной динамике и обусловлено регенерацией костной ткани. Сканирование скелета является полезной информацией для определения распространения остеогенной саркомы по скелету, особенно для диагностики «прыгающих» метастазов. Оссифицированные метастазы остеосаркомы в легкие также успешно выявляются в режиме сканирования «всего тела». Аккумуляция ^{99m}Tc-фосфонатов в первичном очаге при саркоме Юинга более вариабельна, однако в большей части наблюдений представляется интенсивной. Сцинтиграфия скелета при саркоме Юинга применяется преимущественно для выявления костных метастазов и оценки эффективности консервативного лечения костных компонентов опухоли. В отличие от остеогенной саркомы внекостный компонент опухоли Юинга, который бывает довольно массивным при поражении ребер и костей таза, не визуализируется при исследованиях с остеотропными РФП. Этот факт не позволяет использовать сцинтиграфию скелета как метод мониторинга за состоянием всех опухолевых компонентов саркомы Юинга в процессе консервативного лечения. Для этих целей целесообразно использовать сцинтиграфию с ^{67}Ga-цитратом. Этот РФП обладает высокой тропностью к опухолям семейства Юинга, в частности к саркоме Юинга и ПНЭО. Сканирование и ОФЭКТ (ОФЭКТ-РКТ) с ^{67}Ga-цитратом являются эффективными методиками визуализации активной опухолевой ткани во внекостном компоненте саркомы Юинга и, в паре со сканированием костной системы, для оценки эффективности консервативного лечения всего опухолевого процесса в целом. В зарубежной литературе опубликованы данные об успешном использовании ^{201}Tl-хлорида для оценки эффективности предоперационной ХТ остеогенной саркомы. В тих исследованиях показана четкая корреляция между степенью снижения интенсивности аккумуляции этого РФП в опухоли и вероятностью ее химиоиндуцированного некроза.

Возможности ПЭТ с ^{18}F-ФДГ для диагностики первичных костных опухолей в настоящее время еще недостаточно изучены. Прежде всего необходимо учитывать, что этот метод не является специфичным при дифференциальной диагностике неопухолевых (травматических, воспалительных и инфекционных) и опухолевых поражений скелета. То же самое относится к дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей и определению вида последних. Поэтому положительные находки ПЭТ с ^{18}F-ФДГ должны анализироваться в каждом конкретном случае и сопоставляться с анамнестическим данными и результатами других методов исследования. Однако ПЭТ с ^{18}F-ФДГ зарекомендовал себя достаточно полезной технологией для диагностики различных злокачественных опухолей, в связи с чем проводятся активные исследования по определению полезности этого метода при обследовании больных костными саркомами. Наиболее обнадеживающие результаты получены при исследовании больных саркомой Юинга. Последняя в отличие

от остеогенной саркомы по существу не является костной опухолью, а развивается в костном мозге, затем поражает окружающую кость и прилегающие мягкие ткани. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, по-видимому, имеет преимущества перед сканированием скелета в выявлении метастазов опухоли Юинга в кости. Это обусловлено возможностью ПЭТ визуализировать очаги поражения в костном мозге. Существует целый ряд исследований, подтверждающих возможность определения степени агрессивности (*Grade*) опухолей костей по интенсивности включения (SUV) ^{18}F-ФДГ в опухолевые очаги. Наибольшая аккумуляция меченой глюкозы соответствует саркомам с высокой степенью агрессивности. Еще более важное практическое значение уделяется способности результатов ПЭТ с ^{18}F-ФДГ определять прогноз заболевания. При ретроспективном анализе значений SUV, полученных при первичных ПЭТ-исследованиях больных костными опухолями, было показано, что наиболее интенсивное включение ^{18}F-ФДГ соответствовало наихудшему прогнозу заболевания (низкие общая и безрецидивная выживаемость). В определении местной распространенности первичных костных опухолей ПЭТ с ^{18}F-ФДГ может быть более информативным, чем, например, МРТ, особенно в отношении интрамедуллярных очагов и «прыгающих» метастазов. Правильная оценка таких очагов затруднена при МРТ за счет перитуморального отека и возрастной вариабельности распределения костного мозга у детей. Имеются данные о потенциальной полезности ПЭТ-РКТ с ^{18}F-ФДГ для навигации оптимального участка костной опухоли для биопсии. Гиперметаболические зоны в гетерогенной опухолевой массе являются предпочтительными местами для забора информативного материала. К настоящему времени получены обнадеживающие результаты по успешному использованию ПЭТ с ^{18}F-ФДГ для метаболической оценки эффективности лечения и выявления рецидивов у больных остеогенной саркомой и саркомой Юинга.

Опухоли мягких тканей. Мягкотканные саркомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований мезенхимального происхождения. Они составляют около 7% всех злокачественных опухолей у детей. Наиболее часто встречаемой в детском возрасте мягкотканной саркомой является РМС (около 70%). Анатомической локализацией этой опухоли обычно является голова, особенно орбиты и параназальные синусы, шея и мочеполовой тракт.

Для диагностики опухолей мягких тканей у детей широко применяются сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом и с ^{99m}Tc-технетрилом (MIBI). Каждая методика обладает своими достоинствами и недостатками. ^{67}Ga-цитрат обладает большей тропностью к злокачественным мезенхимальным опухолям мягких тканей у детей, чем ^{99m}Tc-технетрил. В связи с этим сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом обладает более высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью при определении первичной распространенности опухолевого процесса, чем сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом. Последняя же имеет более высокую информативность в оценке эффективности противоопухолевого лечения и при выявлении рецидивов заболевания, чем радионуклид-

ное исследование с ^{67}Ga-цитратом. Кроме того, выявлена зависимость информативности методики от локализации опухолевых очагов. ^{99m}Tc-технетрил, как и ^{67}Ga-цитрат, интенсивно выводится кишечником. Однако этот процесс при исследовании с ^{67}Ga-цитратом растянут по времени (сцинтиграфия проводится через 48 ч после введения РФП), что позволяет в плановом порядке подготовить кишечник к радионуклидному исследованию. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом выполняется через 20 мин после введения РФП, и уже к этому сроку отмечается высокое содержание радиоиндикатора в кишечнике. Поэтому сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом более информативна, чем сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом, для исследования живота и таза и является методом выбора при локализации опухолевых очагов в этих анатомических зонах. Таким образом, сцинтиграфия с ^{67}Ga-цитратом показана абсолютно всем детям, больным злокачественными мезенхимальными опухолями мягких тканей, для определения первичной распространенности опухолевого процесса и может применяться для оценки эффекта лечения и рестадирования (выявление рецидивов) у пациентов с локализацией опухоли ниже диафрагмы. Больным с локализацией первичной опухоли выше диафрагмы целесообразно выполнять сцинтиграфию с ^{99m}Tc-технетрилом для определения первичной распространенности опухолевого процесса (на этом этапе желательно дублировать сцинтиграфией с ^{67}Ga-цитратом), а также для оценки эффективности терапии и для выявления рецидивов заболевания.

Большие перспективы для исследования детей, больных злокачественными опухолями мягких тканей, имеет ПЭТ с ^{18}F-ФДГ. Возможности этого метода изучаются в следующих направлениях.

1. Оценка первичной опухоли. Результаты ПЭТ с ^{18}F-ФДГ позволяют производить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканей, определять степень злокачественности последних. Интенсивность аккумуляции ^{18}F-ФДГ (SUV) и соответственно чувствительность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ прямо пропорциональны степени агрессивности (*Grade*) опухолей мягких тканей. Практически все опухоли (около 100%) с высокой и средней Grade четко визуализируются с меченой глюкозой, тогда как в случаях опухолей с низкой Grade и доброкачественных опухолей чувствительность метода составляет только 74 и 39% соответственно. Основной причиной ложноположительных результатов ПЭТ с ^{18}F-ФДГ является накопление радиоиндикатора в очагах воспаления. Установлено, что время максимального накопления меченой глюкозы в опухолях мягких тканей обратно пропорционально степени их злокачественности. Такой факт лег в основу методического приема с использованием стандартной и отсроченной визуализации. Этот подход особенно полезен для дифференциальной диагностики опухолей с низкой Grade и доброкачественных опухолей или воспаления. При отсроченном исследовании в злокачественной опухоли аккумуляция меченой глюкозы увеличивается по сравнению со стандартным измерением, в то время как это накопление стабильно, или даже может снижаться, в случаях доброкачественных опухолей или воспа-

ления. Наряду с этим ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, по аналогии с костными опухолями, полезно использовать для навигации биопсии гетерогенных мягкотканных опухолей. Оптимальным является сочетание ПЭТ-РКТ, выявляющей участки опухоли с наиболее активным метаболизмом на рентгенологических срезах ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, с последующей биопсией под контролем РКТ.

2. Стадирование опухолевого заболевания. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ, как метод определения распространенности опухолевого процесса практически во всем организме за одно исследование, является уникальной технологией при стадировании злокачественных опухолей мягких тканей у детей. Стандартный объем ПЭТ при исследовании онкологических больных предусматривает томографическое сканирование от основания черепа до верхней трети бедра. При локализации первичной опухоли в дистальных отделах нижних конечностей производится дополнительное сканирование средней и нижней трети бедер, коленных суставов, голеней, голеностопных суставов и стоп. Чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ при диагностике легочных метастазов сарком мягких тканей составили 86,7 и 100% соответственно. Аналогичные показатели для РКТ — 100 и 96,4% соответственно. Эти данные подтверждают чрезвычайную полезность сочетания ПЭТ с РКТ.
3. Мониторинг терапии и выявление рецидивов. В настоящее время активно изучается возможность использования ПЭТ с ^{18}F-ФДГ для ранней оценки эффективности неоадъювантной ХТ сарком мягких тканей у детей. Метаболический эффект в виде значительного снижения SUV является наиболее объективным критерием ответа опухоли на лечение. Поэтому с помощью результатов ПЭТ с ^{18}F-ФДГ предполагается уже после одного или двух курсов терапии индивидуально в каждом случае оценивать, как конкретная опухоль реагирует на противоопухолевое лечение. Такой подход позволит избежать дальнейшего продолжения неэффективной ХТ.

Примерно у 10–15% пациентов развивается локальный рецидив и у 35–45% больных констатируется отдаленное метастазирование, несмотря на адекватное лечение. Наиболее раннее выявление рецидивов и метастазов способствует более эффективному лечению и более благоприятному прогнозу заболевания. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ рассматривается как перспективный метод раннего выявления рецидивов злокачественных опухолей мягких тканей у детей. По предварительным немногочисленным данным чувствительность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ при таких исследованиях составляет 93%. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

4. Прогностическая информация. Общим принципом прогностической оценки сарком мягких тканей с помощью ПЭТ с ^{18}F-ФДГ является прямая зависимость активности опухоли от ее метаболической активности (SUV), которая в свою очередь напрямую ассоциируется с агрессивностью (*Grade*) опухолевого процесса. Чем выше Grade опухоли, тем менее благоприятен прогноз. Поэтому современные исследования по изучению прогностического значения ПЭТ с ^{18}F-ФДГ направлены на определение значимости величины SUV для прогноза заболевания.

Таким образом, радионуклидная диагностика является технологией «функциональной» визуализации и совместно с анатомо-топографическими методами позволяет получать уникальную информацию о биологической активности опухолевого процесса на всех этапах обследования и ведения онкологических больных.

Опухолевые маркеры

Термин «опухолевые маркеры», или онкомаркеры, объединяет широкий спектр различных высокомолекулярных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками, включая фетальные белки, гормоны, ферменты, антигенные детерминанты, определяемые с помощью МКА, фрагменты молекул иммуноглобулинов и т. д. Онкомаркеры формируются внутри или на поверхности опухолевых клеток, или же под действием опухоли происходит их индукция в других клетках. Так или иначе онкомаркеры попадают в кровеносное русло и определяются в периферической крови; при поражении опухолью ЦНС соответствующие онкомаркеры выявляются в спинномозговой жидкости; некоторые злокачественные опухоли экскретируют в больших количествах биологически активные вещества и продукты их метаболизма, что способствует их определению в моче.

Большинство онкомаркеров удовлетворяют запросам клиники: являются полезными в уточнении стадии заболевания, контроле эффективности лечения, облегчают наблюдение за пациентами в ремиссии.

В настоящее время известно более 200 онкомаркеров, однако на практике широко используются 20–25, и лишь несколько из них пригодны для использования в детской онкологии (табл. 4.4). Это связано со структурой злокачественных опухолей у детей: около половины всех новообразований приходится на кроветворные органы (острые лейкозы и злокачественные лимфомы), а среди солидных опухолей большая часть представляет собой саркомы, которые также являются безмаркерными. В отличие от взрослых на долю раков у детей приходится лишь 1% от всех злокачественных опухолей. Необходимо констатировать, что на текущий момент только онкомаркеры герминогенных опухолей используются в полной мере и онкомаркеры нейробластомы с некоторыми ограничениями.

АФП и ХГЧ: маркеры герминогенных опухолей. АФП в норме продуцируется клетками желточного мешка и печени плода и является важным сывороточным белком плода. На более поздних этапах жизни плода синтез АФП переключается на синтез альбумина. В соответствии с этим у новорожденных АФП в сыворотке определяется в очень высоких концентрациях, которые постепенно снижаются и к 4-месячному возрасту ребенка достигают значений нормы для взрослого. Высокие уровни АФП характерны для герминогенных опухолей и первичного рака печени. Полупериод жизни сывороточного АФП составляет 4–5 суток после орхэктомии.

ХГЧ в норме синтезируется синцитиотрофобластами плаценты, а в герминогенных опухолях — трофобластическими структурами или гигантскими клетками синцитиотрофобласта. Полупериод жизни интактного сывороточного ХГЧ составляет 24–36 ч.

На основании данных гистологии, а также биологии опухолей все герминогенные опухоли у детей могут быть подразделены на две клинико-морфологические категории:

- герминогенные опухоли новорожденных и детей младшего возраста;
- герминогенные опухоли подростков.

Герминогенные опухоли новорожденных и детей младшего возраста представляют собой тератоидные образования, чаще всего локализующиеся в крестцово-копчиковой области. Тактика лечения тератоидных опухолей зависит от зрелости новообразования: лечение незрелых тератом (тератобластом) — комплексное, а зрелых — хирургическое. Использование АФП является важным тестом в оценке степени зрелости опухоли: зрелые тератомы любой локализации всегда АФП-негативны, тератобластомы — АФП-позитивны. Следовательно, определение АФП способствует выбору адекватного лечения.

Особенностью зрелых тератом является их частое перерождение в тератобластомы. Риск злокачественной трансформации опухоли увеличивается с возрастом ребенка и резко повышается у детей старше 6 мес. Поэтому важно своевременно диагностировать и удалить зрелую доброкачественную тератому, пока она не успела трансформироваться. Операция должна быть радикальной, поскольку высока вероятность развития агрессивной тератобластомы как из предшествующей тератомы, так и на месте не полностью удаленной тератомы. Во всех случаях до и после операции показаны контрольные обследования ребенка с определением АФП.

В отличие от раннего детского возраста, когда герминогенные опухоли представлены почти исключительно тератоидными образованиями, опухоли подростков отличаются многообразием морфологических форм (табл. 4.5). По своему строению опухоли могут быть гомогенными или гетерогенными. В любом случае повышенная секреция онкомаркеров определяется гистологической принадлежностью опухолевых структур.

Диагноз. При подозрении на герминогенную опухоль определение АФП и ХГЧ помогает подтвердить диагноз как в случае гонадных, так и в случае внегонадных (медиастинальных, забрюшинных, ЦНС) герминогенных опухолей. У мальчиков измерение онкомаркеров, наряду с УЗИ яичка, может быть полезным и в дифференциальной диагностике эпидидимитов с безболезненным опуханием одного из яичек.

Прогноз. В 1997 г. Международной группой по изучению герминогенных опухолей в систему стадирования этих новообразований были включены онкомаркеры. В соответствии с новой классификацией пациенты еще до орхэктомии в зависимости от уровня онкомаркеров подразделяются на 3 группы: с хорошим (АФП < 1 000 МЕ/мл, ХГЧ < 5 000 Е/л), умеренным (АФП ≥ 1 000, но ≤10 000, ХГЧ ≥5 000, но ≤ 50 000) и плохим (АФП > 10 000, ХГЧ > 50 000) прогнозом. Паци-

Таблица 4.4. Основные характеристики онкомаркеров, используемых в детской онкологии

Маркер	Биохимические свойства	Молекулярная масса, кД	Верхняя граница нормы	Показания к использованию
АФП	Эмбриональный гликопротеин: физиологический продукт желточного мешка, печени и ЖКТ плода	~70	У новорожденных несколько тысяч, к 4-месячному возрасту 5 МЕ/мл	Диагноз и мониторинг первичного рака печени и герминогенных опухолей; прогноз герминогенных опухолей
β-ХГЧ (хорионический гонадотропин человека, β- субъединица)	Гликопротеиновый гормон, бета-субъединица	~36	5 мМЕ/мл	Диагноз, мониторинг и прогноз герминогенных опухолей
NSE (Neuron Specific Enolase, нейрон-специфическая энолаза)	Гликолитический энзим; димерные изоформы $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$	~80	12,5 нг/мл	Диагноз, мониторинг и прогноз нейробластомы
Метаболиты катехоламинов в моче: ВМК и ГВК	ВМК — продукт метаболизма адреналина и норадреналина; ГВК — продукт метаболизма дофамина		В зависимости от возраста	Диагноз, мониторинг и прогноз нейробластомы
Ингибин В	Гетеродимерный белок, подавляющий функцию фолликулостимулирующего гормона	32	10–80 пг/мл	Диагностика и мониторинг гранулезоклеточных опухолей яичников

ентны с плохим прогнозом должны получать более агрессивную терапию. Таким образом, концентрация онкомаркеров в сыворотке, измеренная до начала лечения ребенка, оказывает влияние на выбор терапии.

Лечение. У пациентов в стадиях 1 и II нормализация онкомаркеров после первичного лечения означает благоприятный прогноз. Однако поскольку риск рецидива высок, дети должны находиться под постоянным наблюдением с обязательным регулярным определением онкомаркеров. Рекомендуемая частота определения онкомаркеров: ежемесячно в течение первого года после операции, 1 раз в 2 мес. на второй год и 1 раз в 3 мес. на третий год. При отрицательных онкомаркерах рецидив исключается. Повышение онкомаркеров связано с рецидивом в 100% случаев и является достаточным основанием для назначения терапии даже в отсутствие клинической симптоматики.

Распространенные стадии. Лекарственный мониторинг у этих пациентов следует проводить с обязательным одновременным определением обоих онкомаркеров — АФП и ХГЧ. Это необходимо потому, что под влиянием ХТ популяция опухолевых клеток может изменяться, вследствие чего будет изменяться и экспрессия маркеров. Например, первичная опухоль может экспрессировать только АФП, а метастазы — только ХГЧ,

Таблица 4.5. Секреция онкомаркеров герминогенными опухолями в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологическое строение опухоли	Продукция АФП	Продукция ХГЧ
Чистая семинома	–	–
Чистый эмбриональный рак	–	–
Зрелая тератома	–	–
Тератобластома	+	+/–
Опухоль желточного мешка	+	–
Желточный мешок + другие элементы	+	+/–
Хориокарцинома + другие элементы	–	+
Низкодифференцированный рак	+/–	+/–

и обратно. Важно также, чтобы система позволяла проводить измерение как интактного ХГЧ, так и его β-субъединицы, поскольку некоторые опухоли способны продуцировать только β-ХГЧ.

У пациентов с распространенными стадиями заболевания скорость снижения онкомаркеров после ХТ прогнозирует ответ на лечение. Устойчивое повышение уровня маркера или удлинение времени его полужизни в первые 6 нед. после специфической ХТ указывают на резистентность опухоли и являются показанием для изменения терапевтического воздействия. Лечение отдельных пациентов с метастатическими герминогенными опухолями можно оптимизировать путем оперативного вмешательства после проведения ХТ. Важно, что такая операция может быть проведена только у пациентов с нормальными уровнями онкомаркеров в сыворотке. Абсолютное большинство больных с устойчиво повышенными уровнями АФП и ХГЧ после ХТ имеют нерезектабельные опухоли. Этим пациентам показана ХТ второй линии.

Гранулезоклеточные опухоли. У девочек, помимо герминогенных опухолей, часто встречаются гранулезоклеточные опухоли яичников. При этом повышается сывороточная концентрация ингибина В. Этот маркер можно рассматривать и как терапевтический, поскольку после радикальной операции его концентрация снижается до неопределяемых значений.

Нейробластома. Опухоль нейроэктодермального происхождения. Сывороточным маркером выбора является NSE. NSE — полезный диагностический показатель. При дискриминационном уровне 25 нг/мл чувствительность составляет 85%.

Считается, что концентрация NSE на старте лечения менее 20 нг/мл связана с благоприятным прогнозом, в пределах 20–100 нг/мл — промежуточным, выше 100 нг/мл — неблагоприятным прогнозом.

У детей, больных нейробластомой, наблюдаются высокие концентрации NSE в сыворотке. Однако NSE не отличается высокой специфичностью, и это следует учитывать при анализе результатов.

Для нейробластом характерно также выделение повышенного количества катехоламинов с мочой, что является важным диагностическим и дифференциально-диагностическим признаком, а также может служить критерием

оценки эффективности проведенного лечения. В табл. 4.6 приведены референсные границы для ВМК и ГВК. У больных нейробластомой наблюдается превышение этих значений в десятки раз.

При определении катехоламинов основное внимание следует уделить сбору образцов, их подготовке и хранению, а также возможной лекарственной или пищевой интерференции.

Злокачественные опухоли печени. У детей наиболее важной злокачественной опухолью печени является гепатобластома, реже выявляется гепатоцеллюлярный рак.

Гепатобластомы чаще наблюдаются у детей до двух лет, гепатоцеллюлярный рак — после четырех лет. Холангиоцеллюлярный рак у детей не встречается. Обе формы АФП позитивны в 100% случаев, поэтому при подозрении на злокачественную опухоль печени следует определять АФП. В диагностике первичного рака печени у детей важно также определение австралийского антигена, поскольку выявление вируса гепатита В связано с ухудшением прогноза. Метастатические поражения печени обычно не сопровождаются повышением АФП.

При злокачественной опухоли печени уровень сывороточного АФП в момент диагноза имеет четкое прогностическое значение, отражающее размеры опухоли и стадию заболевания. При естественном, без лечения, развитии рака печени концентрация сывороточного АФП повышается с ростом опухоли. При лечении рака печени (оперативно, с помощью ХТ или комбинированными методами) концентрация S-АФП может служить индикатором эффективности лечения.

Таблица 4.6. Возрастные референсные пределы для ВМК и ГВК (измеренные методом HPLC)

Возраст	ВМК, мкг/мг креатинина	ГВМ, мкг/мг креатинина
1 день	< 17	< 42
3 мес.	< 16	< 39
6 мес.	< 15	< 37
9 мес.	< 14	< 35
1 год	< 13	< 33
1,5 года	< 12	< 29
2 года	< 11	< 26
3 года	< 10	< 22
4 года	< 9	< 19
5 лет	< 8	< 17
6 лет	< 8	< 14
7 лет	< 7	< 13
8 лет	< 7	< 12
9 лет	< 7	< 11
10 лет	< 6	< 10
11 лет	< 5	< 9
18 лет и старше	1,08–4,23	0,5–4,2

Таким образом, особенности развития злокачественных новообразований у детей препятствуют широкому внедрению онкомаркеров в клиническую практику. Однако при некоторых опухолях онкомаркеры являются полезным средством диагностики и контроля проводимой терапии.

Глава 5 Лечение

Общие принципы хирургических вмешательств при опухолях различной локализации

Опухоли головы и шеи

Хирургический метод лечения злокачественных опухолей прошел путь от единственно возможного способа до его сочетания с лучевым и химиотерапевтическим методами, продолжая развиваться в настоящее время в направлении сочетания с генной и биотерапией.

Общепринятым методом лечения опухолей головы и шеи является комплексный метод, который включает ХТ, ЛТ и хирургию. Ввиду морфологической структуры опухолей взрослых хирургическое лечение при злокачественных опухолях головы и шеи является одним из основных методов лечения. Этот вид лечения взрослых пациентов хорошо разработан, четко определены показания к оперативным вмешательствам, выбор объема вмешательства, изучены основные вопросы интенсивной терапии до и после операции, но резервы метода еще полностью не раскрыты. Несмотря на совершенствование организационных форм выявления онкологических заболеваний, значительное число больных поступают в клиники с распространенным опухолевым процессом, что заставляет интенсифицировать лечение, в том числе и хирургическое. Интенсификация хирургического лечения, как у взрослых

пациентов, так и у детей, связана с совершенствованием оперативной техники, анестезиологического пособия и послеоперационной интенсивной терапии. Выделяют следующие основные типы хирургических вмешательств: 1) диагностические (наиболее распространены в детской онкологии); 2) лечебные (радикальные, условно радикальные, паллиативные); 3) циторедуктивные; 4) реабилитационные; 5) симптоматические.

Хирургия солидных опухолей должна быть стандартизирована и в то же время учитывать индивидуальные особенности биологии опухолевого процесса, что позволяет осуществлять корректную оценку в проводимых научных исследованиях. Сложности возникают для определения срока выполнения хирургического вмешательства, при проведении неоадъювантной терапии, с учетом достижения максимального эффекта ХТ и возможности развития лекарственной резистентности. Лекарственная резистентность при многих детских опухолях может развиваться как в процессе длительного лечения, так и в самом его начале, поэтому необходимо дальнейшее изучение механизмов этого процесса, что поможет лучшему планированию хирургического этапа лечения. Имеются факты, свидетельствующие о том, что хирургическое вмешательство, стимулируя раневой процесс (известна схожесть раневого процесса и роста опухоли), может оказывать влияние на поведение резидуальной опухоли через факторы роста.

У детей проблемы хирургического лечения солидных опухолей в области головы и шеи изучены в меньшем объеме и интенсивно разрабатываются в последние годы. Это связано с тем, что хирургический метод лечения у детей с солидными опухолями головы и шеи в настоящее время не является основным. Большинство опухолей у детей хорошо поддаются ХТ или сочетанию ХТ и ЛТ, в отличие от взрослых, где часто наблюдается слабая чувствительность или резистентность к химиолучевому лечению, особенно это касается эпителиальных опухолей.

Доля солидных опухолей головы и шеи в структуре всех солидных опухолей детского возраста достигает 20%. В общей структуре злокачественных опухолей у детей саркомы составляют 25–30%, у взрослых же доля их не превышает 1%, эпителиальные опухоли в структуре патологии взрослых составляют 80–85%, а у детей доля этих опухолей не превышает 1%. Существуют хорошие возможности проведения лечения солидных злокачественных опухолей головы и шеи у детей и подростков и без проведения хирургического вмешательства, но при этом следует иметь в виду следующие факторы: 1) развитие резистентности опухоли при продолжении ПХТ; 2) ограничение возможностей ЛТ; 3) прогрессирование заболевания на фоне продолжающейся терапии. Лечение опухолей головы и шеи у детей долгое время шло по пути консервативной противоопухолевой терапии, что позволяло достичь хороших результатов, но в ряде случаев полного эффекта при химиолучевом лечении широко распространенных у детей сарком достичь не удавалось, что в дальнейшем приводило к рецидивам заболевания и неблагоприятным исходам. При возобновлении роста опухолей, ранее хорошо поддавшихся лекар-

ственному лечению, отмечается отсутствие или незначительная чувствительность к повторно проводимой ХТ. Следует указать на то, что саркомы других локализаций в 50% случаев изначально не операбельны, а для опухолей головы и шеи процент таких больных достигает 90%. Все это заставило более пристально присмотреться к современным возможностях хирургического метода лечения у детей с опухолями головы и шеи, особенно при стабилизации опухолевого процесса на фоне программного лечения или невозможности дальнейшего проведения химиолучевого лечения. Мотивацией против проведения хирургического вмешательства могут служить выраженные функциональные и косметические дефекты после операции и увеличение интервала между курсами ПХТ. Факторами, заставляющими использовать хирургического вмешательства у ребенка с солидной злокачественной опухолью в области головы и шеи, являются вероятность радикального удаления опухоли, что существенно изменяет прогноз в лучшую сторону, и необходимость определения степени лечебного патоморфоза опухоли, что позволяет в последующем проводить адекватную лекарственную терапию.

Современная хирургия в детской онкологии строится с учетом особенностей нозологических форм и функциональных способностей детского организма на новейших хирургических технологиях и целых направлениях: микрохирургии, пластической хирургии, эндоскопической хирургии. В связи с развитием хирургических технологий и прогрессом в лекарственной терапии стандарты хирургии в детской онкологии также подвержены значительным изменениям, обсуждается вопрос целесообразности выполнения расширенных операций при ряде солидных опухолей головы и шеи. Перед хирургами-онкологами, оперирующими в области головы и шеи, всегда стоит вопрос проведения радикальной операции, но при этом с хорошими функционально-косметическими результатами, что позволит сохранить удовлетворительное качество жизни пациентов после операции на долгие годы. Особенно сложно сопоставить радикальность операции и качество жизни у детей, так как организм ребенка находится в состоянии роста и постоянных изменений. В мировой хирургии опухолей головы и шеи у детей и подростков все большее применение находят расширенные резекции с проведением реконструктивно-пластических операций с использованием микрососудистой техники, особенно в случаях стабилизации процесса на фоне ПХТ (сокращение опухоли менее чем на 50%), наличия остаточной опухоли после завершенного программного лечения. При этом обязательно следует указать, что прогрессия на фоне проводимого лечения является противопоказанием к оперативному лечению.

Хирургический метод лечения и сегодня, несмотря на колоссальные успехи ХТ, остается чрезвычайно важным в современных методах лечения детей с опухолевой патологией в области головы и шеи, и эта роль все более возрастает. В России существует всего несколько специализированных отделений, где может быть оказана высококвалифицированная хирургическая помощь детям с солидным опухолями головы и шеи. Истинный процент выполнен-

ных радикальных операций у детей со злокачественными опухолями головы и шеи остается низким, особенно если учесть, что их значительное число проводят в неспециализированных — общехирургических отделениях детских больниц, где мало подготовленных с точки зрения онкологии хирургов или их нет вообще. Существует проблема подготовки детских хирургов-онкологов.

Развитие детской онкохирургии требует увеличения применения хирургического метода лечения, как при злокачественных опухолях головы и шеи наружной локализации (различные области лица и шеи), так и при парафаренгеальной локализации (придаточные пазухи носа, крылонебная, подвисочная ямки, опухоли основания черепа). Характер дефектов тканей у детей и подростков после операций таков, что требуется замещать одну или даже две эпителиальные поверхности (кожа, слизистая оболочка полости рта), мягкие ткани (мышечный каркас), а также фрагменты нижней или верхней челюстей. Наиболее часто у детей проводят следующие виды операций при мягкотканных и костных саркомах: удаление опухоли с резекцией нижней челюсти, удаление опухоли с остеосинтезом нижней челюсти титановыми пластинами, удаление опухоли с резекцией нижней челюсти и пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом, операции на придаточных пазухах носа с удалением опухоли. Наиболее часто наблюдаются следующие виды осложнений оперативного лечения: 1) образование свища в области послеоперационной раны; 2) парез мимической мускулатуры вследствие травмы ветвей лицевого нерва; 3) развитие остеомиелита нижней челюсти; 4) парезы и параличи небной занавески вследствие травмы *n. Glossopharyngeus*. Оперативное лечение оправдано при стабилизации опухолевого процесса и наличии остаточной опухоли после завершенного программного лечения.

В нашей стране впервые была сформулирована и изложена мысль о первичной пластике у онкологических больных в работах Н.Н. Блохина (1954, 1955), это положение было подтверждено работами, посвященным различным способам первичной пластики. Немедленное восстановление формы и функции утраченного органа представляется идеальным вариантом в реконструктивной хирургии, однако характер и качество восстановительных операций после удаления злокачественных опухолей зависят от многих показателей: 1) пол, возраст, соматическое состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний; 2) оснащенность клиники; 3) степень надежности выбранного метода; 4) опыт и предпочтение хирурга; 5) размеры и конфигурации дефектов; 6) дозы ранее проведенной ЛТ и сроки ее окончания до момента реконструктивной операции; 7) локализация дефектов; 8) тип дефекта, состав его тканей, которые удаляются во время операции (мягкотканный, костный, слизистая оболочка полости рта, кожа, комбинированный); 9) расположение донорской зоны в косметически благоприятных участках поверхности тела. Один из ведущих пластических хирургов России А.И. Неробеев (1983, 1997) в своих работах делит все виды дефектов на 3 категории: 1) дефекты, немедленное закрытие которых обязательно по жизненным показаниям;

2) дефекты, при которых восстановительные операции необходимы по функциональным и эстетическим показаниям, но могут быть отодвинуты на некоторое время; 3) дефекты, при которых восстановительные операции необязательны, но могут являться методом выбора. Е.Г. Матякин (2009) выделил дефекты у больных, которым пластическая операция вовсе не обязательна, и замещение дефекта у них может быть выполнено с помощью эктопротезирования. Все эти положения могут быть с большим успехом применены у детей и подростков, но с обязательным учетом особенностей организма ребенка (рост тела с изменением пропорций, возрастные изменения тканей).

К первой категории относятся дефекты костей мозгового черепа с окружающими мягкими тканями и дефекты поверхностных тканей в области боковых отделов шеи, сопровождающиеся обнажением сосудисто-нервного пучка. Возможность одномоментного закрытия дефекта многослойным кожно-жировым или кожно-мышечным лоскутом позволяет расширить границы операбельности этой группы больных, к которой относятся больные с мягкотканными опухолями подвисочной и/или крылонебной ямки с метастазами в лимфатические узлы шеи. Утрата функций жевания, глотания, речи, будучи тяжелым нарушением, сама по себе еще не является абсолютным показанием к немедленной реконструктивной операции. Определяющими факторами здесь выступают состояние пациента, размер дефекта и степень необходимого дополнительного оперативного вмешательства. Вместе с тем мероприятия, направленные на сохранение функции, должны быть проведены немедленно, их откладывание способствует безвозвратным функциональным нарушениям. Так, при удалении нижней стенки глазницы необходимо тут же восстановить опору для глазного яблока, в противном случае могут возникнуть необратимые изменения, ведущие к его потере.

Наиболее тяжелой задачей хирурга является определение оптимального времени начала восстановительных операций у пациентов второй категории. В пользу одномоментной пластики свидетельствует много факторов: быстрая реабилитация больного, отсутствие необходимости формирования раневой поверхности в области дефекта, избежание появления вторичных рубцовых изменений окружающих тканей. Одномоментное проведение радикальной операции по удалению опухоли и реконструктивной операции оказывает благоприятное воздействие на психику больного. Первичная пластика необходима при деструктивных операциях, ведущих к уменьшению объема полости рта. Полное или частичное отсутствие губ, тканей угла рта и щеки, приводящее к невозможности смыкания ротовой щели, также является абсолютным показанием к операции, которая при противопоказаниях может быть отсрочена на некоторое время.

У пациентов третьей группы больных, где операция является методом выбора, показания должны быть строго индивидуализированы. Эту группу составляют больные с разнообразными дефектами, преимущественно средней зоны лица. Одномоментная пластика при этом, с одной стороны, технически очень сложна, а нередко и невыполнима, особенно после электрорезекции

верхней челюсти, а с другой — нецелесообразна. Последнее объясняется частым появлением в этой зоне рецидивов опухоли, поэтому необходимо наблюдение за зоной оперативного поля, особенно в первые 3–5 лет.

Е.Г. Матякин (2009) считает, что универсальность кожно-мышечного лоскута для замещения дефектов тканей, особенно полости рта и ротоглотки, лоскуты с включением большой грудной мышцы составляет 30% от всего пластического материала. Вторым по частоте лоскутом, который использовался для замещения дефектов, является кожно-мышечный трансплантат, включающий грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Его частому применению способствует то, что он расположен недалеко от зон дефекта, его выкраивание не представляет особых сложностей, другие виды кожно-мышечных трансплантатов применяются значительно реже. Среди используемых кожно-жировых трансплантатов наиболее часто применяется носогубный лоскут на *a. facialis*. Свободная кожная пластика чаще применяется для замещения дефекта кожи волосистой части головы, а также для закрытия дефекта в донорской зоне, при заборе реваскуляризированных свободных трансплантатов, кожно-жировых и кожно-мышечных лоскутов. При небольших опухолях губы и носа используется пластика местными тканями. Для замещения дефектов тканей оптимальное применение того или иного пластического материала позволяет получить хорошие функциональные и косметические результаты при реконструктивной хирургии опухолей в области головы и шеи.

До настоящего времени остается актуальным вопрос о тактике лечения РЩЖ у детей и подростков. Мы провели анализ более чем 30-летнего опыта лечения РЩЖ у детей и подростков в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, учитывая различную этиологию и изменявшиеся со временем подходы в диагностике и лечении данного заболевания. За эти годы произошли колоссальные изменения в диагностике, появлялись и развивались новые методы исследования, некоторые уходили в прошлое. Работы последних лет в нашей стране и за рубежом показали необходимость изменений в стратегии диагностики и лечения РЩЖ. Детальный анализ причин рецидивов РЩЖ в свете новых представлений о морфологии опухоли привел к изменению подходов в лечении. По результатам многофакторного анализа наибольшее влияние на развитие рецидива РЩЖ у детей оказали следующие факторы: радикальность операции, морфологическая структура опухоли и ошибки в диагностике. Но самый значимый для снижения риска рецидива фактор — радикальность хирургического вмешательства. Современная стратегия диагностики и лечения РЩЖ у детей и подростков выглядит следующим образом: 1) комплексное предоперационное обследование (УЗИ, тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием; радиоизотопная диагностика с последовательным применением ^{99m}Tc-пертехнетата и ^{99m}Tc-технетрила; рентгено- или компьютерная томография органов грудной клетки; ларингоскопия, при подозрении на прорастание трахеи и пищевода — МРТ); 2) всем де-

тям с уже установленным диагнозом медуллярного РЩЖ, а также членам их семей в обязательном порядке должно проводиться обследование в медико-генетическом кабинете для выявления носителей мутации в гене RET; 3) лечение только в специализированных онкологических учреждениях; 4) объем хирургического вмешательства, в первую очередь, определяется морфологическим строением опухоли, а во вторую — распространенностью опухолевого процесса: а) при папиллярном раке проводится тиреоидэктомия с одновременным радикальным вмешательством на лимфатических коллекторах шеи (минимальный объем — удаление центральной клетчатки шеи); б) при фолликулярном раке допустима органосохраняющая операция только при опухоли, ограниченной тканью щитовидной железы, во всех других случаях необходимо выполнять тиреоидэктомию; в) при медуллярном РЩЖ единственно возможный вариант операции — тиреоидэктомия с профилактическим фасциально-футлярным иссечением лимфатических узлов и клетчатки шеи с обеих сторон; г) всем детям, у которых выявлена мутация гена RET на доклинической стадии заболевания, на основе детального медико-генетического консультирования семей с риском развития синдрома МЭН, показана профилактическая тиреоидэктомия; 5) при дифференцированном РЩЖ сразу после тиреоидэктомии проводится радиойодтерапия, при медуллярном РЩЖ — ЛТ (при распространенном опухолевом процессе и выходе опухоли за пределы щитовидной железы); 6) при дифференцированном РЩЖ после оперативного лечения — супрессивная гормональная терапия левотироксином, при медуллярном РЩЖ — заместительная; 7) пожизненное наблюдение онколога и эндокринолога с мониторингом уровня тиреоглобулина после операции (для дифференцированного РЩЖ) и кальцитонина (для медуллярного РЩЖ); 8) при рецидиве заболевания необходимо удаление всей оставшейся тиреоидной ткани и пораженных лимфатических узлов.

Отдельного обсуждения требует тактика при низкодифференцированных формах РЩЖ у детей (наиболее распространенный у детей — инсулярный рак). Данная форма РЩЖ может развиваться как самостоятельно, так и в толще высокодифферецированной опухоли, например в толще опухолевого узла фолликулярного рака в виде отдельных участков. Хирургическая тактика при низкодифференцированных опухолях щитовидной железы должна быть более агрессивной, чем при высокодифференцированном раке, даже в случае локализованного в щитовидной железе опухолевого процесса. При низкодифференцированных формах РЩЖ у детей необходимо проведение только тиреоидэктомии с обязательным удалением центральной клетчатки шеи и ревизией зон регионарного метастазирования, при необходимости операция должна быть дополнена вмешательством на регионарном коллекторе шеи с одной или с обеих сторон. Адекватное динамическое наблюдение за больными и использование новых методик локального контроля, а при необходимости и лечения рецидивов РЩЖ становится возможным только при условии правильного первичного лечения согласно морфологии опухоли и

распространенности опухолевого процесса, с учетом всех прогностических факторов.

Недостаточное внимание уделяется редким злокачественным заболеваниям у детей, к числу которых относятся новообразования слюнных желез. Вся научная информация о данной патологии основана на единичных наблюдениях или сводных данных. Только отдельные авторы располагают достаточным собственным опытом в этом разделе детской онкологии. Опухоли слюнных желез у детей встречаются относительно редко и составляют не более 2% среди всех злокачественных образований головы и шеи. Ведущим методом лечения опухолей слюнных желез является хирургический. При злокачественных опухолях показанием к оперативному вмешательству в объеме субтотальной резекции железы являются: 1) расположение опухоли в одном из полюсов железы; 2) небольшие размеры образования. Операции в объеме паротидэктомии выполняются при: 1) расположении опухоли в толще железы; 2) расположении опухоли в глоточном отростке околоушной слюнной железы; 3) при больших размерах опухоли; 4) при рецидиве заболевания. Недопустимы хирургические вмешательства в объеме энуклеации опухоли при злокачественном поражении слюнной железы. При доброкачественных опухолях слюнной железы показанием к оперативному вмешательству в объеме субтотальной резекции железы являются: 1) расположение опухоли в одном из полюсов железы; 2) небольшие размеры образования. Операции в объеме паротидэктомии выполняются при больших размерах опухоли и при рецидиве заболевания. При небольших размерах доброкачественного образования допустимы операции в объеме энуклеации опухоли.

Таким образом, современная стратегия детской онкохирургии опухолей головы и шеи состоит в стремлении к выполнению органосохраняющих и высокофункциональных операций на основе необходимого онкологического радикализма. Не вызывает сомнения необходимость лечения детей и подростков в высококвалифицированных и специализированных онкологических учреждениях, так как только при соблюдении научно обоснованных онкологических подходов терапия может дать хорошие результаты.

Торако-абдоминальная онкохирургия

Солидные опухоли торако-абдоминальной локализации среди опухолей детского возраста составляют до 20%. Хирургический метод по-прежнему остается чрезвычайно важным в структуре мультимодальной современной стратегии лечения детей с данной опухолевой патологией.

Хирургический метод в лечебном подходе при солидных опухолях прошел путь от хирургии как единственного метода до его сочетания с лучевым и лекарственным видами лечения:

- хирургия ± ЛТ;
- хирургия ± моноХТ ± ЛТ;
- хирургия ± ПХТ ± ЛТ.

Прогресс консервативной противоопухолевой терапии изменитл мировоззрение в детской онкохирургии: от стремления к выполнению расширенно-комбинированных операций (например, при нейробластоме, нефробластоме и герминогенных опухолях) до органосохраняющей хирургии.

Современную хирургию отличает высокая восприимчивость к достижениям в химио-, иммуно- и ЛТ. Именно эти методы в детской онкологии определяют в настоящее время вектор развития хирургического метода.

Хирургия в онкопедиатрии включает все существующие в хирургии технологии и целые направления: микрохирургию, трансплантацию органов и тканей и эндохирургию. Многие аспекты интеграции этих технологий еще только разрабатываются.

Торако-абдоминальная онкохирургия в Институте детской онкологии строится на универсальных принципах онкохирургии, разработанных в НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с учетом особенностей нозологических форм и функциональных способностей детского организма.

Хирургия для каждого вида солидных опухолей должна быть стандартизирована и в то же время учитывать индивидуальные особенности биологии опухолевого процесса. Стандартизация методик позволяет осуществлять корректную оценку в проводимых научных исследованиях эффективности консервативных методов противоопухолевого лечения. Однако результаты ряда молекулярно-генетических исследований видоизменили объем хирургического вмешательства. Например, в большом немецком кооперативном ретроспективном исследовании нейробластом на основе NB79-90 на группе из 2 251 пациента было показано, что при резекции более 90% опухоли не улучшаются отдаленные результаты у большинства больных при любой стадии заболевания. Хотя при стадиях III и IV по INSS с MYCN амплификацией результаты после радикальной хирурги были лучше. При нефробластоме потеря гетерозиготности хромосом 1p и 16q при благоприятной гистологии имеет неблагоприятное прогностическое значение, особенно когда эти нарушения сочетаются. Поэтому возникает вопрос: должна ли быть хирургия для этих опухолей более агрессивна и исключительно после неоадъювантной ПХТ? Может ли резекция почки быть более предпочтительна при благоприятной гистологии без этих генетических нарушений?

Большой проблемой остается определение срока выполнения операции при проведении неоадъювантной терапии с учетом достижения максимального эффекта ПХТ и лекарственной резистентности. Лекарственная резистентность при многих детских опухолях может развиваться как в процессе длительного лечения, так и в самом его начале. Резистентные опухоли нуждаются в более ранней и, возможно, более агрессивной хирургии по сравнению с химиочувствительными опухолями. Например, при гепатобластоме прогноз течения заболевания ухудшается у пациентов, у которых резекция печени производилась после развития лекарственной резистентности. Поэтому необходимо дальнейшее изучение механизмов лекарственной резистентности, что поможет лучшему планированию хирургического этапа.

Хирургия и особенности ее технологий могут сами по себе способствовать опухолевой прогрессии за счет активации факторов роста опухоли. Хирургическая операция запускает раневой процесс, имеющий несколько фаз. Эти фазы строго регулируются. Специальный интерес вызывает фаза пролиферации, которая характеризуется ангиогенезом, смещением коллагена, образованием фиброзной ткани и эпителизацией. Все эти шаги осуществляются в результате пролиферации специализированных клеток, которые, в свою очередь, контролируются факторами роста. Наиболее значимы из них EGF, TGF-alpha, HGF-SF, VEGF, PDGF, FGF-1 и 2, TGF-beta и KGF. Достаточно хорошо изучена роль этих факторов и их рецепторный механизм в раневом процессе и в канцерогенезе. Также хорошо известна схожесть раневого процесса и роста опухоли. Таким образом, очевидно, что хирургия, индуцируя раневой процесс, может оказывать влияние на поведение резидуальной опухоли через факторы роста.

В связи с развитием хирургических технологий и прогрессом в лекарственной терапии стандарты хирургии в детской онкологии подвержены изменениям. Это касается любой нозологической формы. Например, при нейробластоме паравертебральных локализаций с распространением в спинномозговой канал и наличии неврологической симптоматики до недавнего времени выполняли декомпрессивную гемиламинэктомию, приводящую впоследствии к тяжелым ортопедическим нарушениям. Появление активных противоопухолевых программ при нейробластоме позволяет более чем у 50% пациентов обойтись без оперативного вмешательства на спинном мозге. Кроме того, отработаны оптимальные варианты ламинопластики, позволяющие стабилизировать позвоночный столб, если декомпрессивная операция все же выполняется.

Вопрос выполнения расширенных операций при ряде солидных опухолей продолжает обсуждаться. Например, в литературе нет строгих рекомендаций в плане лимфодиссекции во время выполнения резекции печени в связи с казуистически редким поражением лимфатических узлов гепатодуоденальной связки и вдоль сосудов чревного ствола и отсутствием данных о локальных в них рецидивах. Только в статье G.E. Tomlinson и M.J. Finegold «Tumors of the liver» книги «Principles and Practice of Pediatric Oncology» под ред. P.A. Pizzo и D.G. Poplack (2001) есть рекомендации к выполнению лимфодиссекции в зонах гепатодуоденальной связки и общей печеночной артерии, как путях регионарного оттока лимфы. Большинство авторов рекомендует при гепатобластоме брать лимфоузлы для исследования, если они увеличены и есть подозрение на их поражение. Этот вопрос является важным в свете развития эндоскопических резекций печени, при которых лимфодиссекция не выполняется.

Не решен вопрос об объеме вмешательства на лимфатическом аппарате при нефробластоме. Доказана отрицательная прогностическая значимость поражения лимфатических узлов при опухоли Вилмса. В то же время ряд исследований не показал увеличения выживаемости после лимфодиссекции. Однако, по данным NWTS-4, у тех пациентов, у которых лимфаденэктомия не

выполнялась, а значит не было морфологического исследования лимфогенной распространенности заболевания, прогноз заболевания был хуже, так как эти пациенты изначально (из-за миграции стадии в сторону ее уменьшения) не рассматривались для проведения более интенсивного адъювантного лечения. Поэтому SIOP (2001) рекомендует при выполнении нефрэктомии к удалению для исследования лимфатические узлы ворот почки и парааортальной зоны.

Для обеспечения радикальности операции менее чем у 5% детей с гепатобластомой возникает необходимость выполнять расширенные резекции печени с оставлением 2–3 сегментов (20–25% объема печени) или ее трансплантацию. В литературе имеется информация о резекциях печени с резекцией и реконструкцией трех печеночных, портальной и нижней полой вен. Описаны центральные резекции (IV, V, VII) и трисегментэктомии с резекцией печеночных вен с дренированием V и VII сегментов через добавочную правую вену. При планировании подобных объемов хирургических вмешательств необходимо всегда учитывать позитивный опыт трансплантации печени при гепатобластоме.

Большой проблемой остается определение места хирургического метода при метастазировании солидных опухолей (гепатобластомы, нефробластомы, костных и мягкотканных сарком) в легкие. Многие авторы придерживаются активной хирургической тактики при резидуальных метастазах в легкие после ПХТ.

Хирургическая тактика при билатеральной нефробластоме определяется как индивидуальная для каждого пациента (SIOP 2001). Не существует точных критериев планирования одномоментных и двухэтапных операций (резекции почек или резекции + нефрэктомии). Преимущество одномоментной операции заключается в более раннем начале специального лечения в послеоперационном периоде, однако само по себе вмешательство сопряжено с возможным риском развития острой почечной недостаточности.

Операции при местно-распространенной нейробластоме зачастую относятся к разряду «неклассифицируемых» вмешательств. В процессе их выполнения нередко требуется микрососудистая техника. Поэтому такие операции необходимо выполнять в центрах, где разработаны общие методические принципы и имеется технология защиты органов на период их ишемии (регионарная перфузия и консервация).

Требуют особого рассмотрения опухоли «сложных локализаций»: заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, зоны верхней апертуры грудной клетки с распространением на шею, зоны малого таза и переднего средостения («midline cross»). Выбор адекватного доступа и хирургической технологии (например, сочетание открытой и эндохирургии) позволяют безопасно и эффективно выполнять операции.

Остается большой проблемой планирование и выполнение хирургического этапа при внегонадных герминогенных опухолях. По данным литературы, процент местных рецидивов после хирургических вмешательств оста-

ется значительным (50–70%). Во многом это связано с особенностями самой опухоли, локализацией и выбором программы лечения. Однако неправильное планирование хирургического этапа, нарушение технологии операции также может определять весомую часть в числе местных рецидивов этих опухолей. Выполнение радикальной операции является одним из значимых позитивных прогностических факторов.

Развитие эндохирургии в детской онкологии, в частности в НИИ ДОГ, стало возможным в связи с накопленным большим опытом открытой хирургии, разработкой стандартов хирургических вмешательств для разных солидных опухолей и большим опытом видеохирургии в НИИ КО у взрослых. В мировой литературе представлены единичные публикации, касающиеся этого направления хирургии в онкопедиатрии. Показания для эндохирургии в детской онкологии с учетом не только отдаленных, но даже и непосредственных результатов еще не отработаны. Кроме того, хирург, выполняющий операцию эндохирургически, на каждом этапе должен быть готов к конверсии.

Таким образом, современная стратегия детской торако-абдоминальной онкохирургии состоит в стремлении к выполнению органосохраняющих и высокофункциональных операций на основе необходимого онкологического радикализма.

Опухоли опорно-двигательного аппарата

Злокачественные опухоли костей остаются одной из актуальных проблем детской онкологии. За последнее десятилетие заболеваемость детей злокачественными опухолями возросла на 20%. В структуре онкологической заболеваемости детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации костные саркомы занимают третье место (до 10%) после гемобластозов и опухолей ЦНС. Наиболее частая злокачественная костная опухоль у детей — остеосаркома (64 %) , опухоли семейства саркомы Юинга (классическая и атипичная саркома Юинга, опухоль Аскина, ПНЭО) занимают второе место по частоте (27%), другие виды злокачественных опухолей (хондросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, фибросаркома) встречаются крайне редко (менее 10%).

Злокачественные костные опухоли у детей характеризуются высокой кинетикой опухолевого роста: протекают более злокачественно, чем у взрослых, отличаются крайне агрессивным течением — быстро рецидивируют и метастазируют (обычно гематогенно). Часто при первичной диагностике выявляются далеко зашедшие стадии болезни, плохо поддающиеся различным методам лечения. Болезнь, как правило, развивается в препубертатном и пубертатном периодах, совпадающими с интенсивным ростом костей скелета.

С момента установки диагноза костной саркомы главной целью хирурга становится выполнение радикального удаления пораженного отдела кости. У детей, не достигших костной зрелости, главной ортопедической проблемой становится укорочение оперированной конечности.

Исторически применялись следующие типы хирургических вмешательств.

- Ампутация с последующей реабилитацией с помощью наружных протезов.
- Ротационная пластика при опухолях дистального отдела бедренной кости. Оставшаяся голень разворачивалась на 180°, голеностопный сустав выполнял функцию коленного.
- Костносуставной аллографт, у которого отсутствовала способность к росту. Частые осложнения в виде несрастания, переломов, инфекций.
- Комбинация стандартных нераздвижных эндопротезов с эпифизеодезом контралатеральной пластинки роста. Данный подход обеспечивал равную длину конечностей, однако лишал их возможности роста.
- Артродез с использованием аллографтов и аутографтов (на сосудистой ножке или без нее).

Все эти методы сопровождались достаточно высоким уровнем осложнений (косметические дефекты, полная или частичная потеря функции конечности, инфекционные осложнения, переломы и т. д.).

Внедрение последних достижений травматологии и ортопедии и других дисциплин в клиническую практику привело к тому, что в конце XX в. сформировалась новая мультидисциплинарная наука — онкоортопедия, объединившая современные методики онкологии, ортопедии, травматологии, общей и сосудистой хирургии, неврологии и нейрохирургии. Соединение в лечебную команду таких специалистов, как хирург-ортопед, морфолог, химиотерапевт, анестезиолог, лучевой терапевт и радиолог позволило достичь значимого прогресса в лечении костных сарком. В России термин «онкоортопедия» впервые предложил академик РАМН профессор М.Д. Алиев — один из основоположников внедрения в клиническую практику новых высокотехнологичных методов хирургического лечения патологии костной системы, позволивших существенно расширить объем ортопедической помощи онкологическим больным.

Главная цель оперативного вмешательства — радикальное удаление опухоли. Для достижения радикальности необходимо соблюдать несколько основных онкологических принципов, сформулированных в 1980 г. W.F. Enneking:

- абластичность — комплекс приемов, препятствующих рассеиванию опухолевых клеток в процессе операции (достигается, прежде всего, исключением грубых манипуляций с опухолью);
- зональность — предполагает удаление вместе с окружающими ее здоровыми тканями, находящимися на пути регионарного лимфатического оттока;
- оперирование *en bloc* — предполагает удаление опухоли в пределах выбранных хирургических границ единым блоком, без кускования;
- футлярность — предполагает удаление опухоли вместе со всем содержимым фасциального футляра, который она инфильтрирует.

Соблюдение указанных принципов обеспечивается рациональным выбором метода оперативного вмешательства с учетом общего состояния больного,

сопутствующей патологии, нозологической формы опухоли, ее локализации, распространенности и биологических свойств — совокупности факторов, допускающих радикальное и абластичное удаление новообразования.

В советское время большой вклад в развитие органосохраняющих операций при опухолях костей с применением ауто-, гомопластики, эндопротезирования внесли М.В. Волков с соавт. (1985), С.Т. Зацепин (1971, 1984), Н.Е. Махсон (1970), В.А. Бизер (1963), Н.Н. Трапезников (1975), Ю.В. Пашков (1988) и др.

История лечения костных сарком у детей неразрывно связана со становлением органосохраняющих операций у взрослых.

В нашей стране впервые операции по замещению дефектов дистального суставного отдела бедренной кости произвел А.Н. Махсон (1976). В 1978 г. С.Т. Зацепин опубликовал данные о 36 операциях по поводу опухолей проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием. Эти работы освещали, как правило, ортопедическую сторону оперативного вмешательства, применявшегося у больных с доброкачественными процессами кости. В детской онкологии нашей страны пионерами использования онкологических эндопротезов стали Н.Н. Трапезников (1984), Л.А. Дурнов, Ю.В. Пашков (1988), М.Д. Алиев (2001).

Дети и подростки с костными саркомами представляют собой особо сложную, отличную от взрослых, категорию пациентов в силу необходимости сохранения симметричной длины оперированной и неоперированной конечностей.

Так как костные опухоли часто встречаются в области эпифиза длинных костей, хирург должен учитывать, что любая хирургическая манипуляция в объеме резекции, особенно при сохранении конечности, вызовет укорочение. Данное расхождение в длине конечности будет критичным при наступлении скелетной зрелости, что и должно учитываться при выборе эндопротеза с раздвижным механизмом. В настоящее время несколько производителей, в частности Wright (США), Implantcast (Германия) (рис. 5.1, 5.2.), ProSpon (Чехия), предлагают варианты эндопротезов с механизмами раздвижения различного принципа. Данная особенность позволяет пациенту получить хорошую функцию конечности с надеждой на равную длину ног в конце наступления скелетной зрелости.

Работы хирургов отечественных и зарубежных клиник были сосредоточены на проблеме разработки эндопротезов, позволяющих поддерживать симметричную длину конечностей, т. е. «раздвижных». В 1979 г. в НИИ ДОГ профессор Ю.В. Пашков впервые в нашей стране применил «раздвижные» эндопротезы оригинальной конструкции у 12 детей (1979–1986 гг.) при замещении дефекта дистального отдела бедренной кости.

M. Lewis (1986) сообщил о 6 случаях применения регулируемого эндопротеза у детей от 6 до 12 лет после сегментарной резекции кости по поводу остеосаркомы. Было проведено 6 операций по удлинению эндопротеза на 1,5–2,0 см. В 1982–1985 гг. J.T. Scales (1987) после сегментарных резекций применил «раздвижные» эндопротезы детям 6–14 лет.

Особенности конструкции стандартных «раздвижных» эндопротезов требовали проведения повторных открытых операций с целью дистракции эндопротеза, что сопровождалось увеличением частоты инфекционных осложнений. Развитие инженерной мысли привело к созданию в начале 1990-х гг. «раздвижных» эндопротезов, удлиняемых без операции с помощью различных конструкций внешнего контура магнитного поля, таких как WRIGHT (США), Implantcast (Германия). Публикации последних лет, посвященные анализу результатов применения неинвазивных «раздвижных» эндопротезов, продемонстрировали снижение частоты инфекционных осложнений, общей стоимости лечения и повышения оценки по шкале MSTS по сравнению со стандартными «раздвижными» эндопротезами.

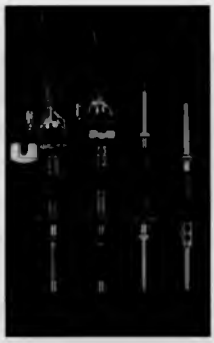


Рис. 5.1. Модульные системы эндопротезов на примере Implantcast (Германия). Позволяют в широком диапазоне изменять параметры имплантата прямо в операционной непосредственно перед установкой



Рис. 5.2. Эндопротез фирмы Implantcast (Германия) дистального отдела бедренной кости с механизмом неинвазивного раздвижения

Также изучалось влияние вида пластики на частоту инфекционных осложнении при резекциях большеберцовой кости с эндопротезированием. Пластика *caput mediale m. gastrocnemius* при первичном эндопротезировании проксимального отдела большеберцовой кости снижает частоту местных инфекционных осложнений с 57 до 19%.

Проведение сегментарной резекции длинной кости требует тщательного предоперационного планирования с построением 3D-моделей при помощи РКТ и МРТ, также учитываются данные стандартной рентгенографии, УЗИ, радиоизотопной сцинтиграфии скелета. При необходимости выполняется ангиография. Полученные данные позволяют определить истинную протяженность поражения кости, наличие мягкотканного компонента, степень вовлечения мягких тканей, связь опухоли с магистральными сосудисто-нервными структурами, степень ее васкулиризации, оценить динамику процесса в случае проведения неоадъювантной терапии. Необходимо отметить, что уровень резекции кости выбирается с учетом первичной распространенности опухоли, с отступом от ее края на 3–5 см. Это условие должно выполняться, даже если на фоне проведения ХТ получен выраженный эффект.

Основные правила выполнения онкологического эндопротезирования:

- резекция кости на расстоянии 3–5 см от опухоли;
- место биопсии и очаги потенциальной диссеминации удаляются единым блоком;

- соблюдение принципов футлярности, зональности и абластики;
- проведение адекватной мышечной пластики ложа эндопротеза.

Хирургическая техника имплантации эндопротеза на примере замещения дистального отдела бедренной кости достаточно освещена в современной литературе, поэтому мы приведем лишь краткое описание.

Этапы операции:

- обеспечение адекватного доступа;
- ревизия подколенной ямки;
- резекция дистального отдела бедренной кости;
- резекция капсулы коленного сустава и части большеберцовой кости;
- подготовка к эндопротезированию костномозгового канала проксимального отдела большеберцовой кости;
- подготовка к эндопротезированию костномозгового канала сохраненной бедренной кости;
- пробная сборка эндопротеза;
- имплантация большеберцовой ножки эндопротеза;
- имплантации бедренной ножки эндопротеза;
- окончательная сборка эндопротеза и установка системы для приточно-отточного диализа;
- укрытие эндопротеза мягкими тканями и ушивание раны.

Операция проводится в положении больного лежа на спине. В качестве стандартного доступа используется переднемедиальный парапателлярный разрез, который начинается в средней трети бедра, медиально огибает надколенник и продолжается в дистальном направлении до бугристости большеберцовой кости (рис. 5.3).

При разведении краев раны такой разрез обеспечивает адекватный доступ к дистальной трети бедренной кости, коленному суставу, бедренным сосудам и подколенной ямке (рис. 5.4, *а* см. с. 209).

На следующем этапе проводится ревизия подколенной ямки. Для этого мобилизуется дистальная часть *m. rectus femoris* и латерально смещается надколенник. Оперируемая конечность сгибается в коленном суставе. Разводятся края *m. sartorius* и *m. vastus medialis*, пересекается *m. adductor magnus* (рис. 5.4, *b*).

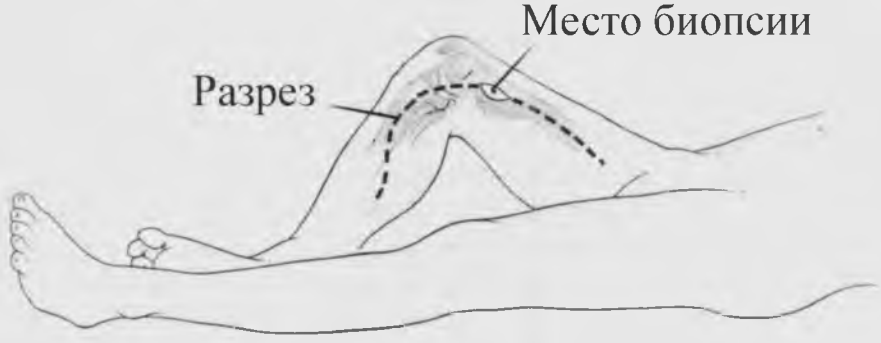


Рис. 5.3. Переднемедиальный парапателлярный доступ для резекции дистального отдела бедренной кости и эндопротезирования коленного сустава

В пределах приводящего канала бедра выделяются *a.* и *v. femoralis*, после чего проводится ревизия подколенной ямки. Мобилизуются расположенные там сосуды, лигируются и пересекаются коллатеральные сосуды (рис. 5.4, *c*).

Готовится к резекции дистальный отдел бедренной кости. Отводится в сторону *m. rectus femoris* и *m. vastus medialis* для получения доступа к *m. vastus intermedius*. Распатором обрабатывается надкостница бедренной кости на уровне резекции и устанавливается элеватор Hoffman. Осциляторной пилой выполняется остеотомия бедренной кости на 5–6 см выше края опухоли, с удерживанием конечности на весу во избежание перерастяжения подколенных сосудов (рис. 5.5, см. с. 209). Опухоль удаляется единым блоком с местом биопсии, дистальным отделом бедренной кости, *m. vastus intermedius* и капсулой коленного сустава, с отсечением *caput breves m. biceps femoris*, *caput laterale* и *caput mediale m. digastricus*. Край сохраненной кости обрабатывается рашпилем.

Осциляторной пилой выполняется остеотомия большеберцовой кости строго перпендикулярно ее оси (рис. 5.6, см. с. 210). Толщина удаляемого фрагмента суставной площадки большеберцовой кости составляет 0,5–1 см. В ряде случаев этот этап выполняется с помощью шаблонов, включенных в набор установочных инструментов для некоторых моделей эндопротезов коленного сустава.

В обязательном порядке проводится срочное морфологическое исследование содержимого костномозгового канала сохраненной части бедренной кости.

На следующем этапе готовится к эндопротезированию костномозговой канал проксимального отдела большеберцовой кости. Для создания адекватной цементной мантии, фиксирующей протез, канал расширяется риммером, размеры которого на 2 мм больше диаметра большеберцовой ножки эндопротеза. Далее с помощью стандартного «большеберцового» шаблона готовится «посадочное место» на площадке большеберцовой кости для соответствующего компонента эндопротеза, который устанавливается с использованием молотока и импактора (рис. 5.7, см. с. 210).

На следующем этапе готовится к эндопротезированию сохраненная бедренная кость. Костномозговой канал расширяют конусообразным риммером, размеры которого на 2 мм больше диаметра бедренной ножки эндопротеза (рис. 5.8, см. с. 210).

Далее выполняется пробная сборка эндопротеза и оценивается соответствие длины протеза. Имплантируются ножки эндопротеза в соответствующие костномозговые каналы, производится сборка узла эндопротеза. Определяется уровень сатурации на конечности. Проверяется объем движений в коленном суставе с перемещенным надколенником и с ориентацией на лодыжки оценивается соответствие длины конечностей.

При имплантации большеберцовой ножки эндопротеза костномозговой канал большеберцовой кости промывается раствором Лавасепта и высушивается, затем устанавливается пластиковая пробка для предотвращения контакта костного мозга с цементом. Канал повторно орошается раствором

антисептика и высушивается. Перед введением костного цемента в канал устанавливается тонкая пластиковая трубка (для декомпрессии и удаления крови из канала). Цементным шприцем с длинным тубусом ретроградно вводится цемент. Имплантируется большеберцовая ножка эндопротеза с помощью молотка и импактора. Удаляются излишки цемента.

При имплантации бедренной ножки протеза костномозговой канал бедренной кости также орошается раствором Лавасепта, высушивается и помещается на дно канала полимерная пробка. Повторно орошается и высушивается канал. Для удаления крови из костномозгового канала устанавливается декомпрессирующая трубка и ретроградно вводится цемент. Устанавливается бедренная ножка эндопротеза. Удаляются излишки цемента.

На следующем этапе проводится окончательная сборка узла эндопротеза и проверяется его подвижность.

В ложе протеза устанавливается система для приточно-отточного диализа. Концы системы выводятся через контрапертуры и подшиваются к коже отдельными узловым швами.

Укрывается протез мягкими тканями, с подшиванием оставшихся частей *m. vastus medialis* к *m. rectus femoris*. Мобилизуются *m. sartorius* и закрывается ею оставшийся мышечный дефект (рис. 5.9, см. с. 210).

На заключительном этапе в рану устанавливается система для приточно-отточного диализа и подкожный дренаж. Ушивается поверхностная фасция и кожа (рис. 5.10, см. с. 211).

С помощью пульсоксиметра проверяется сатурация и пульсовая волна на оперированной конечности.

Через 1–2 дня после удаления последнего дренажа превентивно пунктируется коленный сустав для эвакуации послеоперационной гематомы. В положении больного на спине с разогнутой конечностью проводится местная инфильтрационная анестезия и выполняется прокол на уровне середины надколенника с отступом 1–1,5 см от края. До начала пункции кожа сдвигается вниз, что позволяет изменить направление пункционного канала и тем самым предотвратить аспирацию воздуха в полость сустава и его контаминацию. После пункции на место прокола накладывается давящая повязка.

В настоящее время спектр органосохраняющих операций включает не только сегментарные резекции, но и экстирпацию длинных трубчатых костей с замещением дефекта эндопротезами, в том числе тотальными.

Эндопротезирование выполняется с учетом особенностей детского возраста, поэтому предпочтение отдается так называемым «раздвижным» конструкциям, в том числе — с возможностью безоперационной дистанционной дистракции (неинвазивные «растущие» эндопротезы).

Противопоказания к выполнению органосохраняющих операций до применения интенсивных режимов ХТ и высокотехнологичных конструкций эндопротезов (1976–1994) были следующими:

- окружность конечности над опухолью более 5–6 см аналогичной окружности здоровой;

- локализация опухоли в диафизе или на всем протяжении длинной трубчатой кости;
- рост мальчиков менее 155 см и девочек менее 150 см;
- наличие патологического перелома.

Прогресс комбинированного лечения с включением интенсивных режимов ПХТ и эндопротезов современных конструкций («раздвижных», модульных, тотальных) способствовал сокращению противопоказаний к эндопротезированию.

В настоящее время имеются следующие противопоказания.

Относительные: вовлечение магистральных сосудов и нервов; местная инфекция и отдаленные хронические очаги инфекции.

Абсолютные: рост опухоли на фоне ХТ (показана ампутационная хирургия).

При заказе эндопротеза требуется учитывать возможный индивидуальный потенциал роста ребенка и соответственно выбор имплантата: модульный, индивидуальный или с механизмом раздвижения.

Считается, что модульные системы обладают преимуществом в виде повышенной прочности эндопротезов при максимальном удлинении. Недостатки такой системы:

- каждый процесс удлинения требует повторной операции, которая несет довольно значительные риски инфицирования ложа эндопротеза и возможное дорогостоящее лечение;
- чрезмерное образование рубцов и контрактур.

Этот вариант предпочтительнее у лиц подросткового возраста, чем у младших детей, в связи с возможными трудностями реабилитации и возможным ухудшением функциональных результатов.

В настоящее время используются эндопротезы с механизмами раздвижения различного принципа. Данная особенность позволяет пациенту получить хорошую функцию конечности с надеждой на равную длину ног в конце наступления скелетной зрелости.

За тридцать два года (1979–2011) в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН органосохраняющее лечение в виде хирургических вмешательств в объеме резекций или экстирпаций длинных трубчатых костей с последующим эндопротезированием выполнено 369 детям.

В 2003 г. началось внедрение в клиническую практику отделения «раздвижных» эндопротезов неинвазивной конструкции. С 2003 г. установлен 251 эндопротез всех типов.

Были резецированы и замещены эндопротезами следующие отделы скелета:

- отдел плечевой кости с плечевым суставом — 19 (7,5%);
- тотально плечо — 15 (5,9%);
- локоть — 8 (3%);
- резекция подвздошной, седалищной, лонной костей с тазобедренным суставом — 1 (0,4%);
- проксимальный отдел бедренной кости с тазобедренным суставом — 16 (6,5%);

- тотально бедро — 18 (7,2%);
- дистальный отдел бедренной кости с коленным суставом — 121 (48,3%);
- проксимальный отдел большеберцовой кости — 52 (20,8%);
- голеностопный сустав — 1 (0,4%).

Нераздвижные эндопротезы были имплантированы в 84 (33,3%) случаях. Раздвижные эндопротезы установлены 167 детям (66,7%). У 104 (41,4%) пациентов старше 12 лет использованы стандартные «раздвижные» эндопротезы производства LINK или PROSPON с последующей поэтапной коррекцией длины конечности при дополнительных хирургических вмешательствах. Для 63 (25,3%) детей младшего возраста (3–12 лет) применены «растущие» неинвазивные эндопротезы WRIGTH или Implantcast, произведенные по новейшим технологиям. Увеличение длины протезированной конечности достигается без повторного оперативного вмешательства, в результате воздействия на нее электромагнитного поля в эндопротезах производства WRIGTH или подключением электромагнитного прибора к раздвижному протезу (Implantcast) через имплантируемый порт. Как правило, коррекция длины конечности осуществляется 2–3 раза в год.

Функция конечности оценивалась по шкале MSTS и составила:

- 90% после резекций дистального отдела бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава;
- 80% — после эндопротезирования голеностопного и тазобедренного суставов;
- 72% — после резекций проксимального отдела большеберцовой кости;
- 70% — после эндопротезирования локтевого и плечевого суставов;
- 55% — после тотального замещения бедренной и плечевой костей.

Основные осложнения эндопротезирования у детей:

- инфекция эндопротеза — 14%;
- асептическая нестабильность — 12%;
- перелом эндопротеза — 8%.

Повышение выживаемости у детей с костными саркомами связано со следующими факторами:

- раннее обращение к врачу;
- своевременная постановка диагноза;
- своевременное применение противоопухолевой терапии в специализированном онкологическом учреждении;
- использование интенсивных программ ХТ, в том числе с применением клеточных технологий;
- выполнение радикальных хирургических вмешательств;
- уменьшение лучевой нагрузки на растущий и формирующийся детский организм с помощью применения агрессивных схем ПХТ;
- снижение частоты осложнений ПХТ и ЛТ с помощью адекватной сопроводительной терапии.

Внедрение в клиническую практику работы отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ РОНЦ РАМН современных технологий, та-

ких как ИХТ и эндопротезы различных конструкций, включая неинвазивные «раздвижные», тотальные и модульные, существенно повысило выживаемость и качество жизни детей и подростков, страдающих злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата.

Опухоли центральной нервной системы

Основные принципы нейрохирургических операций сформулировал еще Николай Нилович Бурденко: «Хирурги должны учитывать анатомическую доступность, техническую возможность и физиологическую дозволенность операции».

Все операции при опухолях головного мозга начинаются с трепанации черепа.

Трепанация черепа (лат. *Trepanatio cranii*, от греч. *Trypanon* — бурав, трепан), иногда используется синоним *краниотомия* — хирургическая операция пробуравливания кости, имеющая целью вскрытия полости черепа.

Основные виды трепанации черепа.

Трефинация черепа (фр. *trefinatio cranii*) — хирургическая операция, при которой делается одно небольшое округлое отверстие, позволяющее вводить в полость черепа необходимый инструмент и эндоскоп. Используется при стереотаксических и эндоскопических операциях.

Декомпрессивная трепанация (лат. *t. cranii decompressiva*) — широкая трепанация (не менее 5–6 × 6–7 см) в височной, теменной областях с резекцией чешуи височной кости до основания черепа. Используется как один из методов при неконтролируемом отеке мозга.

Костно-пластическая трепанация (*t. cranii osteoplastica*) — основное нейрохирургическое вмешательство, при котором производится выкраивание лоскутов мягких тканей и кости, которые после окончания операции укладывают на место.

Резекционная трепанация (*t. cranii resectionalis*) — хирургическое вмешательство с удалением части костей черепа; наиболее часто используется при операциях на задней черепной ямке.

В настоящее время для диагностики и лечения опухолей ЦНС используют несколько методов оперативного вмешательства, отличающихся друг от друга характером подхода к опухоли.

Стереотаксическая хирургия или **стереотаксис** (греч. *stereotactic* — движущийся в пространстве) — малоинвазивный метод хирургического вмешательства, когда доступ осуществляется к опухоли внутри черепа, через толщу мозговой ткани с ипользованием пространственной схемы по заранее рассчитанным координатам по трехмерной Декартовой системе координат. В настоящее время существует два вида стереотаксиса: классический, с использованием стереотаксических аппаратов, и безрамный стереотаксис, или нейронавигация. Данный метод можно назвать «в слепую». В основном используется для биопсии опухоли и кист.

Эндоскопическая хирургия (греч. *endo* «внутри» + *skopeo* «рассматривать, исследовать») — метод визуального исследования и манипулирования с помощью оптических приборов (эндоскопов), снабженных осветительным устройством, позволяющий проводить хирургические вмешательства с использованием специального инструментария, проходящего через эндоскоп. Эндоскопическая хирургия при опухолях, расположенных в полости черепа, может выступать как самостоятельное действие, так и как видеоассистенция при микрохирургическом вмешательстве. Данный метод можно назвать «глаз на кончике инструмента». Эндоскопы могут быть ригидными, т. е. не гнущимися, и фиброскопами, т. е. имеющими возможность изменять свой изгиб и наклон. Их преимущественно используют как основной метод при перфорации дна третьего желудочка, хирургическом удалении опухолей, расположенных в желудочковой системе мозга, и при транссфеноидальном доступе к опухолям селлярной области.

Открытые операции — нейрохирургические вмешательства, при которых проводится, в основном, костно-пластическая трепанация черепа. При микрохирургическом удалении опухоли используется операционный микроскоп, позволяющий хорошо осветить операционную рану и увеличить операционное поле для детального рассмотрения. Данный метод можно назвать «вооруженный взгляд». Открытые операции позволяют максимально воспользоваться имеющимся арсеналом инструментов и мастерством хирурга для удаления опухолей головного мозга с минимальным риском осложнений. Главное условие нейрохирургических операций — удалить опухоль, устранить причины болезни, с одной стороны, и максимально беречь и защитить мозг от травм, с другой. Для выполнения этого условия и основных принципов нейрохирургических вмешательств необходимо в каждом конкретном случае выбрать адекватный хирургический доступ. Современные методики краниотомии, с использованием высокоскоростных боров, предоперационной и интраоперационной нейронавигации, а также современные 3D-КТ, функциональные МРТ, трактография интраоперационная УЗИ, электроэнцефалография позволяют в полном объеме придерживаться этого условия.

Минимальные кожные разрезы и небольшие трепанации, так называемые «операции через замочную скважину», стали стандартными при нейрохирургических вмешательствах не только при конвесительно, поверхностно расположенных опухолях, но и при глубинно находящихся опухолях головного мозга. Однако минимизация доступов не может быть самоцелью, особенно в онкологии. В ряде случаев невозможно применение ограниченных доступов, особенно при поражении опухолью основания черепа и смежных областей. В этом случае требуются выполнение широких трепанаций, применение современных базальных подходов, включающих обширную резекцию костных структур.

Основные положения больного на операционном столе при нейрохирургических операциях на головном мозге:

- лежа на спине, голова фиксирована прямо — для доступа к опухолям, расположенным в области лобных долей, основания передней черепной ямки, области хиазмы;
- лежа на спине с поворотом головы — для доступа к опухолям, расположенным в височных и теменных областях;
- лежа на боку — для доступа к опухолям, расположенным в височной, теменной, затылочной областях;
- сидя или лежа на животе — для доступа к опухолям, расположенным в задней черепной ямки и верхнего отдела шейного отдела позвоночника.

Применение во время операции гибких шпателей, ретракторов, интраоперационных устройств для определения пространственного положения инструмента (нейронавигация) обусловило и новые требования к операционному столу и оборудованию, во-первых, жесткой фиксации черепа к операционному столу и раме (наиболее часто используется трехточечная система Mayfield), во-вторых, операционный стол с электроприводом, позволяющий изменять положение пациента во время операции практически в любом направлении.

Основные принципы положения больного на операционном столе и фиксация его головы:

- не должно ухудшать его общего состояния (затруднять экскурсию грудной клетки);
- не должно вызывать осложнений (венозный застой, сдавление нервов);
- должно обеспечивать оптимальное обнажение мозга и подход к области операции;
- должно создавать удобное и комфортное расположение оперирующего хирурга;
- должно обеспечивать максимально свободное передвижение микроскопа над операционной раной для изменения угла обзора и атаки.

Возможность получения с помощью современных диагностических методов КТ, МРТ объемных изображений структур мозга и патологического очага позволяет выбрать наиболее щадящий путь к патологическому образованию. Для уменьшения травматичности операции хирург должен максимально эффективно использовать при доступе щели, борозды и ликворные пространства головного мозга. С этим связано частое применение срединного доступа — через срединную щель вдоль большого серповидного отростка; птерионального — с подходом к глубинным отделам мозга по Сильвиевой щели; супрацеребеллярного — между поверхностью мозжечка и мозжечковым наметом и других классических доступов. Минимальное травмирование мозга при внутримозговых процессах может быть обеспечено путем интраоперационной ультразвуковой локации или применением нейронавигации, основанной на определении пространственного положения инструментов нейрохирурга в ране и сопоставлении их с результатами КТ-, МРТ-исследований, произведенных до операции. Важным техническим приемом, позволяющим избежать травмы мозга, является тракция мозга с помощью автоматиче-

ски фиксирующихся шпателей. Шпатели должны смещать мозг не с усилием, а удерживать его в удобном для нейрохирурга положении. Важно, чтобы мозг был максимально релаксирован за счет выведения ликвора из базальных цистерн и желудочков. В случаях, когда можно отказаться от фиксированных шпателей, оптимальное пространство для обзора и манипуляции хирург создает при помощи инструментов, которыми он выполняет операцию — аспиратора (отсоса), пинцета для биполярной коагуляции. Уменьшению травмы мозга при нейрохирургических вмешательствах способствует применение биполярного коагулятора со специальными пинцетами, которые не вызывают прогревания мозговой ткани, ее обугливания. Ультразвуковой аспиратор позволяет без дополнительной тракции мозга удалять участки патологической ткани, локально разрушая ее в области кончика аспиратора с помощью ультразвуковых колебаний.

Птериональный доступ. Предложенный более ста лет назад птериональный (лобно-височный) доступ претерпел существенные изменения и занял одно из ведущих мест в хирургическом лечении заболеваний головного мозга. Лобно-височная трепанация черепа впервые в мире описана немецким хирургом Wilhelm Wagner в 1889 г. Мужчина 27 лет с черепно-мозговой травмой и вследствие этого переломом костей основания черепа, признаками повышения внутричерепного давления (ВЧД) был оперирован на вторые сутки после травмы. Несмотря на нормализацию ВЧД, спустя 24 ч наступил летальный исход. На секции Wagner обнаружил, что с помощью лобно-височной трепанации ему удалось полностью эвакуировать гематому, сохранить питание височной мышцы, целостность средней оболочечной артерии, а также добиться широкого обзора средней черепной ямки без значительного повреждения мозговой ткани. Это позволило ему сделать вывод о том, что лобно-височная трепанация может быть с успехом использована в нейрохирургической практике как для удаления гематом, абсцессов и опухолей мозга, так и при эпилепсии. В настоящее время разрабатываются все новые модификации птерионального оперативного доступа, что значительно расширяет показания к его применению, тем более что правильное использование описываемого доступа позволяет избежать каких-либо осложнений, непосредственно с ним связанных, обеспечив широкий обзор анатомических образований основания черепа.

Показания к применению птерионального доступа:

- аневризмы Виллизиева круга;
- аневризмы основной артерии;
- краниоорбитальные опухоли;
- опухоли средней черепной ямки, в том числе кавернозного синуса;
- аденомы гипофиза с большим супраселлярным ростом;
- супраселлярные краниофарингиомы;
- опухоли верхних отделов ствола головного мозга и среднего мозга.

На операционном столе пациент укладывается на спину. Голова закрепляется при помощи жесткой фиксации в трех точках. При этом неподвижная часть фиксирующего устройства с двумя шипами устанавливается в заты-

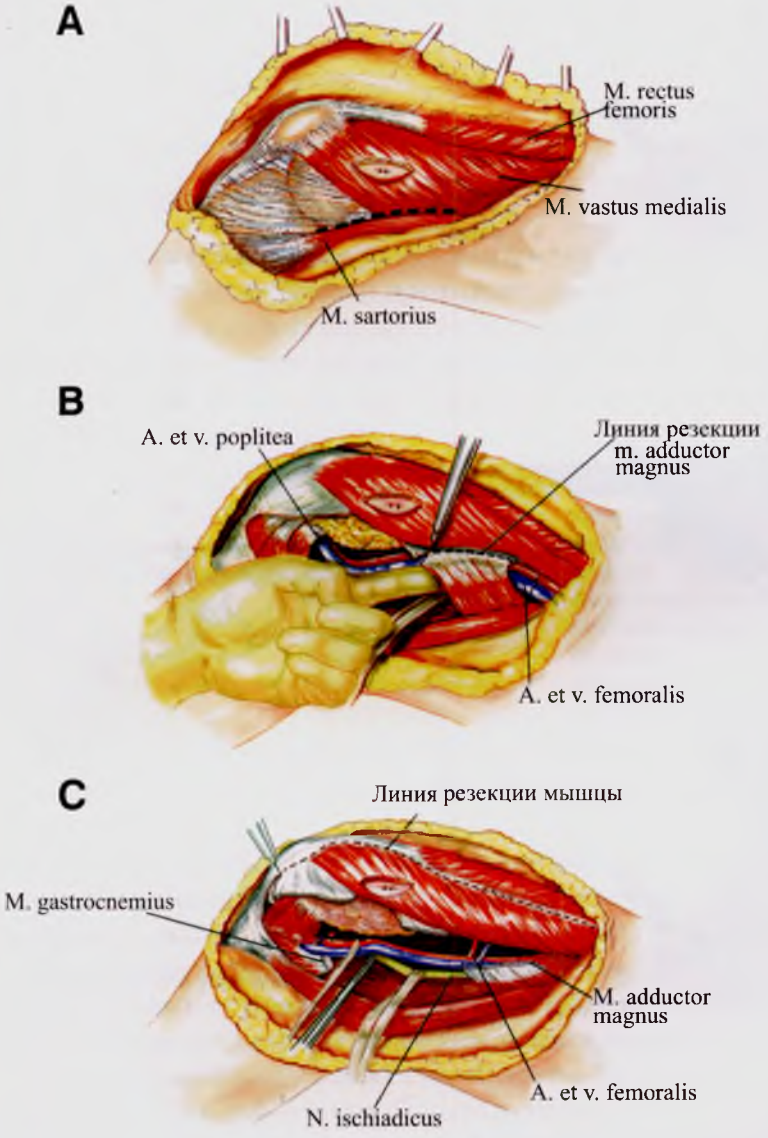


Рис. 5.4. Ревизия подколенной ямки

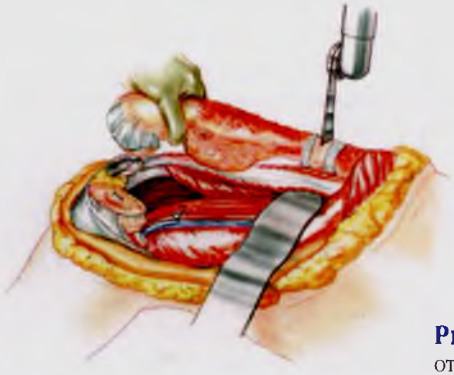


Рис. 5.5. Остеотомия дистального отдела бедренной кости



Рис. 5.6. Остеотомия суставной поверхности большеберцовой кости

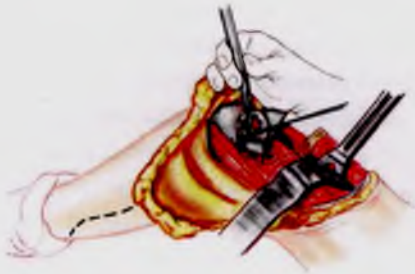


Рис. 5.7. Подготовка «посадочного места» для большеберцовой ножки эндопротеза



Рис. 5.8. Обработка риммером костномозгового канала бедренной кости

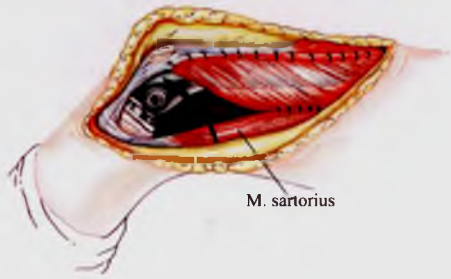
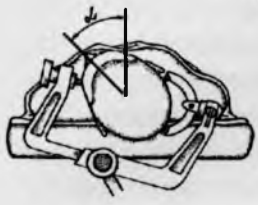


Рис. 5.9. Укрытие мягкими тканями эндопротеза коленного сустава



Рис. 5.10. Вид конечности после имплантации эндопротеза коленного сустава у больного опухолью дистального отдела бедренной кости

лочной области на стороне трепанации черепа, а подвижный шип фиксирует голову в лобной области противоположной трепанации стороны. Голова поворачивается в сторону, противоположную месту трепанации на угол, величина которого зависит от локализации процесса. При этом, чем ближе патологический процесс к передним отделам Виллизиева круга, тем данный угол больше (рис. 5.11).



a = 30°	a = 45°	a = 60°
1. Аневризмы бифуркации сонной артерии. 2. Аневризмы задней соединительной артерии. 3. Опухоли верхних отделов ствола головного мозга	1. Аневризмы внутренней сонной артерии. 2. Аневризмы средней мозговой артерии. 3. Опухоли кавернозного синуса. 4. Менингиомы крыльев основной кости	1. Супраселлярные опухоли. 2. Аневризмы переднего отдела Виллизиева круга

Рис. 5.11. Положение больного на операционном столе и фиксация головы

После фиксации головы и подготовки операционного поля вокруг предполагаемой линии разреза кожи устанавливается система ретракторов.

Разрез кожи производится вверх от верхнего края скуловой дуги на расстоянии не более 1 см кпереди от ушной раковины. Это необходимо для сохранения лобной ветви лицевого нерва и лобной ветви поверхностной височной артерии. Последнюю легко можно локализовать, пальпируя височную область над задними отделами скуловой дуги. Далее разрез из височной области продолжается в лобную сразу за границей волосистой части головы до средней линии. Кожа и подлежащие слои после наложения кровоостанавливающих зажимов или клипсов отслаиваются от надкостницы. Дальнейшие действия хирурга зависят от той модификации птерионального доступа, которую он предпочитает (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Линия кожного разреза, расположение поверхностной височной артерии

Наиболее распространенным является метод, при котором после отслаивания кожи рассекается надкостница лобной области и височная мышца с ее фасцией соответственно границам трепанационного окна. Затем производится костнопластическая трепанация, после которой костный лоскут откиды-

вается на ножке из височной мышцы. Сторонником такого метода птерионального доступа является Yasargil. Однако при этом часто наступает паралич лобной ветви лицевого нерва. В связи с этим в 1987 г. Yasargil предложил модификацию птерионального доступа, при которой производится интерфасциальное выделение лицевого нерва (его лобной ветви). Однако описанная модификация, хотя и в меньшем числе случаев, также вызывает травму вышеуказанного нерва.

Все большее распространение приобретает метод, при котором после откидывания кожного лоскута, рассечения надкостницы в лобной области и височной мышцы с фасцией соответственно границам трепанации формируется мышечная манжетка, используемая для фиксации височной мышцы при зашивании операционной раны. Для этого производится второй разрез височной мышцы с ее фасцией, начиная сзади и приблизительно на 1 см книзу от верхней височной линии. Этот разрез продолжается до скулового отростка лобной кости. Височная мышца вместе с фасцией отслаивается от кости книзу и при помощи пружинных крючков фиксируется над скуловой дугой. Височная мышца должна быть полностью отсепарована от скулового отростка лобной кости, верхних отделов лобного отростка скуловой кости так, чтобы открылись птерион и латеральные отделы крыльев основной кости.

При таком формировании мышечного лоскута отслоение фасции от мышцы производить не нужно, потому что рассечение указанных тканей может привести к анатомическому и, следовательно, функциональному повреждению лобной ветви лицевого нерва. На сформированном в дальнейшем костном лоскуте остается участок лобной надкостницы и мышечная манжетка, к которым при закрытии раны в конце операции подшивается височная мышца и ее фасция. Этот метод, предложенный в 1990 г. Spetzler, является приоритетным в американской нейрохирургической школе (рис. 5.13).

Следует отметить, что существует ряд других модификаций рассечения и перемещения мягких тканей при птериональном доступе, на которых следует остановиться. Oikawa в 1996 г. и Miyazawa в 1998 г. отказались от использования мышечной манжетки, мотивируя это тем, что после рассечения височной мышцы возникает ее атрофия. В свою очередь, они предложили для фиксации мышцы и фасции использовать манжетку из надкостницы в лобной области. Для этого после разреза кожи, откидывания кожного лоскута рассекается надкостница в лобной области так же, как описано выше. Затем производится два разреза височной фасции: основной — соответственно границам трепанационного окна и дополнительный — от переднего края скуловой дуги длиной 4–5 см (в зависимости от предполагаемых размеров трепанационного окна) на 1 см ниже височной линии. Нижний лоскут височной фасции аккуратно отделяется от височной мышцы до нижней границы трепанационного окна, откидывается вниз и фиксируется пружинными крючками. При этом нет не-



Рис. 5.13. Рассечение мышцы, формирование мышечной манжетки

обходимости в интерфасциальном выделении лобной ветви лицевого нерва, что, по мнению авторов, снижает риск его функционального повреждения. Верхний лоскут отделяется от височной мышцы по направлению к верхней височной линии. При этом надкостницу в лобной области от кости отделять не надо. После этого производится отделение височной мышцы от кости кзади по направлению к уху и фиксация ее при помощи пружинных крючков. Рассечение височной мышцы в такой модификации птерионального доступа не производится, что значительно уменьшает риск развития ее атрофии.

Существуют еще методики, при которых фиксация височной мышцы осуществляется при помощи шелковых или лавсановых нитей и отверстий в костном лоскуте, а также микровинтов. В случаях, когда нет необходимости манипулировать на основании черепа, заслуживает внимания описанный Yasargil в 1969 г. метод, при котором височная мышца поднимается вместе с кожей и апоневрозом единым лоскутом.

По нашему мнению, предпочтение следует отдавать методам восстановления височной мышцы при помощи мышечной или надкостничной манжетки, так как при них достигается функциональная сохранность лобной ветви лицевого нерва и уменьшается риск развития атрофии височной мышцы в послеоперационном периоде.

Трепанация черепа. Для осуществления трепанации черепа при птериональном доступе накладывается как минимум 2 трефинационных отверстия. Первое — в височной области перед наружным слуховым проходом над скуловым отростком височной кости. Второе — сразу же под верхней височной линией (это линия прикрепления височной мышцы — всегда хорошо визуализируется и пальпируется) за скуловым отростком лобной кости. Некоторые авторы для дренирования субдурального пространства в первые сутки после операции предлагают накладывать еще и третье отверстие в проекции задних отделов верхней височной линии. После наложения трефинационных отверстий осуществляется трепанация черепа. Она может быть произведена как при помощи коловорота и гибкой пилы, так и высокоскоростных боров в зависимости от технической оснащенности операционной комнаты. Если трепанация черепа производится при помощи гибкой пилы Джигли, то необходимо накладывать еще несколько трефинационных отверстий: одно в лобно-надбровной области и два над верхней височной линией. Распил кости при помощи высокоскоростного бора от отверстия, наложенного под верхней височной линией, производится вперед, пересекая ее и продолжаясь медиально как можно ниже в надбровной области. Далее он должен идти назад в лобной области, переходить в височную область в направлении к трефинационному отверстию над скуловым отростком височной кости. Длина пропила в лобно-надбровной области (расстояние от лобного трефинационного отверстия до медиальной границы трепанационного окна) зависит от характера и локализации патологического процесса. При аневризмах передних отделов Виллизиева круга оно может быть не более 3 см, при патологических процессах на основании черепа, например, при опухолях ка-

вернозного синуса, медиальная граница трепанационного окна может достигать середины надбровной дуги. Высота костного лоскута (расстояние от нижней до верхней границ трепанационного окна) также непостоянна при птериональном доступе. При аневризмах Виллизиева круга она должна быть около 3 см, а при аневризмах средней мозговой артерии достигать 5 см. После осуществления костного пропила резецируется кость в области наружных отделов крыльев основной кости и свободный костный лоскут удаляется. При его поднимании необходимо отделить от внутренней костной пластинки среднюю оболочечную артерию. При повреждении последней возникает интенсивное кровотечение, которое можно легко остановить биполярной коагуляцией. Таким образом, осуществляется птериональная костно-пластическая трепанация черепа. В большинстве случаев ее целесообразно дополнять максимальной, по возможности, резекцией крыльев основной кости, которая осуществляется при помощи костных кусачек и высокоскоростного бора. Резекция кости указанной области позволяет уменьшить тракцию мозгового вещества при осуществлении основного этапа операции. После осуществления краниотомии накладываются отверстия для костных швов, которыми будет фиксироваться костный лоскут в конце операции. Эти отверстия можно использовать и для подшивания твердой мозговой оболочки (рис. 5.14).

Разрез твердой мозговой оболочки. При птериональном доступе производится полукружной разрез твердой мозговой оболочки в заднелобно-передневисочной области вокруг крыла основной кости (рис. 5.15).

Птериональный доступ необходим в хирургическом лечении многих заболеваний головного мозга, поэтому каждый практикующий нейрохирург должен им владеть в совершенстве, тем более что его использование обеспечивает широкий обзор операционного поля при минимальной тракции мозговой ткани и не вызывает каких-либо осложнений, связанных с его производством: нагноения послеоперационной раны, атрофии височной мышцы, паралича ветвей лицевого нерва. Выбор используемой модификации птерионального доступа зависит от заболевания, по поводу которого он производится, оснащения операционной комнаты, а также практических навыков нейрохирурга.



Рис. 5.14. Точки и объем трепанации



Рис. 5.15. Линия разреза твердой мозговой оболочки

По своей цели нейрохирургические операции в нейроонкологии можно разделить на несколько видов:

- диагностические (стереотаксическая биопсия опухоли, открытая биопсия опухоли);
- лечебные (тотальное удаление опухоли);
- паллиативные (все виды дренирующих операций, циторедуктивные операции различного объема).

При операциях в области ствола головного мозга и функционально значимых зонах крайне важно использовать оборудование для нейромониторинга, определения топографии ядер VII, IX, X, XII и некоторых других черепных нервов, что позволяет выполнять операции при локализациях опухолей, еще недавно считавшихся неоперабельными. Локализация во время операции двигательных или речевых зон мозга позволяет хирургу избежать нарушения этих функций в послеоперационном периоде.

Важным и определяющим моментом в нейроонкологии является радикальность проведенного оперативного вмешательства. Использование МРТ- и КТ-исследований с контрастным усилением в первые сутки (до 72 ч) после операции является стандартом. Радикальность определяется следующим образом:

- тотальное удаление — при МРТ-, КТ-исследованиях не определяется остатков опухоли, накапливающих контрастный препарат ранее;
- субтотальное удаление — при МРТ-, КТ-исследованиях определяется остаток опухоли менее 15% от первоначального объема опухоли;
- частичное удаление — при МРТ- и КТ-исследованиях определяется остаток опухоли более 15% от первоначального объема.

Последними достижением научно-технического прогресса в нейроонкологии стало использование во время операции методов контроля эффективности удаления опухоли — интраоперационной КТ и МРТ, однако из-за их высокой стоимости и требований к оснащению и инструментарию применяют данные методы лишь в единичных клиниках мира.

Использование робототехники в нейрохирургических клиниках, когда хирург проводит операцию, управляя манипулятором, вдали от операционной, носит пока только экспериментальный характер, о чем свидетельствуют единичные наблюдения.

Успешное выполнение нейроонкологических операций невозможно без соответствующего анестезиологического обеспечения и проведения интенсивной терапии в послеоперационном периоде. Эффективное лечение нейроонкологических больных требует комплексного, мультидисциплинарного подхода, предусматривающего участие в лечении больного нескольких высококвалифицированных специалистов различного профиля.

Необходимо помнить, что нейрохирургическая операция является только частью в комплексном лечении детей с опухолями головного и спинного мозга, и обязательное предоперационное обсуждение совместно с онкологами, химиотерапевтами, радиологами может иногда заставить изменить сроки операции, ее объем и характер, или даже вовсе отказаться от хирургического вмешательства, если это принесет пользу больному.

Диагностическая видеохирургия

История видеохирургии в педиатрии берет свое начало с публикации Н.Л. Куща и А.Д. Тимченко (1969) о применении лапароскопии у 106 детей по поводу различных заболеваний органов брюшной полости и забрюшинно-

го пространства. С начала 1990-х гг. диапазон приложения эндохирургии в педиатрии расширился. Технология стала применяться при различных заболеваниях мочеполовой системы, легких и ЖКТ. Получили развитие эндохирургические операции у новорожденных. Однако несмотря на очевидный прогресс, внедрение видеохирургии в онкопедиатрию не приобрело широкого распространения. Это связано с большой ответственностью детских онкологов в отношении применения новых технологий у детей с онкологическими заболеваниями.

В НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН стало возможным развитие эндохирургии с 2007 г., когда воедино сложился целый ряд факторов:

- накоплен большой опыт открытой хирургии;
- определено место хирургического метода в мультимодальном лечебном подходе;
- накоплен большой опыт эндохирургии при опухолях у взрослых.

Современный хирург-эндоскопист оснащен целым комплексом аппаратуры, включающим холодный источник света, лапароскоп, троакары, всевозможные манипуляторы для выполнения различных вмешательств (биопсии, коагуляции, резекции и т. д.), видеокамеру с монитором. Передача света осуществляется при помощи волоконной оптики.

Наиболее часто в онкопедиатрии эндохирургия используется с диагностической целью.

Методика выполнения диагностической торакоскопии с биопсией опухолей средостения и плевры. Торакоскопическая резекция легкого.

Положение пациента на операционном столе и обезболивание. Основные требования к анестезии, предъявляемые при торакоскопических вмешательствах в онкопедиатрии:

- не должно быть никаких медицинских противопоказаний, как для проведения анестезии, так и для выполнения самой операции;
- легкое на оперируемой стороне должно находиться в спавшемся состоянии, чтобы хирург имел возможность хорошего обзора всей плевральной полости, грудной стенки и поверхности легкого, для чего в педиатрии используется внутриплевральное введение CO_2.

Инструментарий. Для проведения торакоскопических вмешательств необходимы специальные торакоскопические инструменты. Инструменты для лапароскопических операций также могут использоваться при торакоскопии. Кроме того, многие инструменты обычно применяемые в торакальной хирургии, такие как окончатые зажимы (для захватывания легочной ткани), кюретки (для декортикации легкого при эмпиеме) и длинные изогнутые зажимы (для захватывания тампонов), могут быть использованы также и при торакоскопических вмешательствах через небольшие (миниторакотомные) разрезы грудной стенки.

Используются косые видеоскопы под углом 45°. Диаметр используемого чаще всего торакоскопа составляет 10 мм. У детей до 1 года мы применяется торакоскоп 5 мм.

Для облегчения проведения операции монитор устанавливается ближе к голове или ногам ребенка в зависимости от расположения патологического процесса в верхней или нижней доле.

В качестве освещения используется ксеноновый источник света. Все оперативные вмешательства записываются на DVD-rekorder.

Основные инструменты для выполнения торакоскопических операций:

- эндоскопические ножницы с тупыми браншами (многоразовые);
- зажимы (атравматичные и грубые);
- набор инструментов для биопсии;
- система для ирригации и эвакуации жидкости (многоразового использования);
- иглы для пункции патологического очага;
- электрокоагулирующие инструменты (ножницы, диссекторы и аспиратор);
- эндоскопические линейные степлеры (пластиковый перезаряжаемый эндоскопический сшивающий аппарат). Аппарат длиной 30 мм накладывает два тройных ряда титановых скрепок и рассекает ткань между ними).

Положение пациента на правом или левом боку зависит от расположения интересующего объекта, как правило, подкладывается валик на уровень мечевидного отростка.

Показаниями для выполнения торакоскопической биопсии плевры или средостения являются обнаруженные при РКТ образования, инфильтративные новообразования плевры или средостения, которые невозможно подвергнуть трансторакальной пункции.

Очень важно, чтобы ткань для исследования бралась из нескольких мест. Необходимо отметить, что нередко при расположении опухоли в средостении анатомия сосудов и нервов изменена. Биопсию следует выполнять особенно осторожно, когда нет возможности четко проследить магистральные сосуды. После выполнения биопсии в плевральной полости оставляется дренажная трубка, которая затем соединяется с банкой Боброва.

Клиновидная резекция легкого. Показаниями для выполнения диагностической торакоскопической резекции легкого является наличие объемного образования, по данным РКТ, не доступного для выполнения трансторакальной аспирационной биопсии.

Торакоскопический метод позволяет легко и без осложнений удалять как солитарные, так и множественные небольшие периферические образования и узловые уплотнения легочной ткани.

Наиболее подходящими для торакоскопической клиновидной резекции легкого с помощью степлера являются субплевральные узлы и узлы, расположенные около латеральных краев легочных щелей и долей. В этих местах

технически просто захватить паренхиму легкого, наложить степлер и иссечь клиновидный участок ткани без большой деформации легочной ткани.

Разрез для извлечения можно увеличить таким образом, чтобы легко можно было извлечь препарат.

После удаления препарата из плевральной полости плевральная полость дренируется. Дренажная трубка устанавливается в тот момент, когда легкое находится еще в спавшемся состоянии. Затем легкое включается в акт дыхания.

При расположении объемного образования внутри легочной паренхимы используют методики предоперационных разметок.

Методика выполнения предоперационной разметки якорной иглой и метиленовым-синим интранаренхиматозных очагов в легких под контролем компьютерной томографии. После обнаружения при КТ искомого объемного образования при помощи меток отмечается его проекция на коже. Затем выполняется стандартная местная анестезия. После этого под контролем КТ в зону опухоли вводится якорная игла. После ее окончательной установки выполняется контрольное компьютерное исследование, чтобы убедиться, что маркер остался в легочной паренхиме.

Во время операции в плевральной полости отчетливо визуализируется якорная игла, облегчающая выполнение инструментальной пальпации.

После этого на расстоянии от 2 до 5 см от места входа проводника в легочную ткань (в зависимости от размеров очага и глубины его расположения) выполняется резекция легкого эндоскопическим сшивающим аппаратом.

В некоторых случаях применяется методика предоперационной разметки при помощи метиленового-синего. Под контролем КТ в зону опухолевого поражения водится 1–2 мл красителя. Затем торакоскопически с помощью сшивающего аппарата выполняется резекция маркированного участка легкого.

Методика выполнения диагностической лапароскопии с биопсией объемного образования органов брюшной полости, малого таза и забрюшиннго пространства.

Положение пациента на операционном столе и обезболивание. Основные требования к анестезии, предъявляемые при лапароскопических вмешательствах:

- не должно быть никаких медицинских противопоказаний как для проведения анестезии, так и для выполнения самой операции;
- у детей до 1 года особое внимание следует уделить инсуфляции CO_2 в брюшную полость. Давление не должно превышать 5 мм водного столба.

Инструментарий. Инструменты для лапароскопических биопсий практически не отличаются от инструментов, использующихся для диагностических торакоскопий.

Положение монитора ближе к голове или ногам ребенка зависит от расположения патологического процесса в малом тазу или в области эпигастрия.

Показаниями для выполнения лапараскопической биопсии является выявленное при УЗИ, РКТ или МРТ образование неясного генеза, требующее морфологической верификации.

Противопоказаниями для выполнения лапароскопической биопсии являются невозможность ребенка перенести наркоз и огромные размеры опухоли, не позволяющие установить порты.

В зависимости от расположения области интереса ребенок укладывается на правый или левый бок. При необходимости подкладывается валик.

Общими принципами при выполнении лапароскопии является установка первого порта, создание пневмоперитонеума и принципы расположения портов для манипуляции. В нашей практике применяется так называемый «слепой» метод установки первого порта. Для этого рассекается кожа в параумбиликальной области, обычно сбоку или снизу, в брюшную полость вводится игла Вериша. Давление, создаваемое в брюшной полости, зависит от размера брюшной полости и варьирует от 5 до 12 мм водного столба. Обычно устанавливается три порта, расположение которых определяется топикой опухоли.

Биопсия опухолей забрюшинной локализации. В зависимости от топики опухоли выполняется мобилизация восходящего или нисходящего отделов ободочной кишки. После визуализации магистральных сосудов ткань для исследования берется из нескольких мест. Особенно осторожно следует выполнять биопсию, когда невозможно проследить крупные сосуды, проходящие в опухоли. Необходимо иметь наготове марлевый тампон для прижатия им источника массивного кровотечения.

Биопсия опухолей органов и тканей малого таза. Особенностью биопсии опухоли этой локализации является необходимость проследить подвздошные сосуды, нервы и мочеточники.

В диагностике целостности ободочной кишки во время выполнения обширных эндоскопических резекций опухолевых образований слизистой ободочной кишки используется также лапароскопия.

На данный момент не остается сомнений, что диагностические торако- и лапароскопия являются эффективными методами для морфологической верификации диагноза.

Лучевая терапия

Лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения большинства злокачественных опухолей у детей, и наиболее часто применяют дистанционную терапию рентгеновскими лучами высоких энергий. В настоящее время ЛТ, как компонент мультидисциплинарного лечения, используют почти у 50–60% детей со злокачественными новообразованиями. Наиболее часто ионизирующее излучение применяют при лечении опухолей ЦНС (до 85–90%),

гемобластозах, ЛХ (40–80%), саркомах костей и мягких тканей (55–60%), нейробластомах (30–35%), нефробластомах (40–70%), ретинобластоме (65–70%). Получены убедительные данные, показывающие значимость применения ЛТ: после пред- или послеоперационного облучения больных нефробластомой III стадии частота рецидивов заболевания в брюшной полости снижается до 9% (без ЛТ составляет 34%), а частота операционных разрывов капсулы опухоли снижается до 4% (без ЛТ составляет 33%); после профилактического облучения головного мозга у детей с острым лейкозом развитие нейролейкемии наблюдают значительно реже (4%) в отличие от детей, получавших только лекарственное лечение (25%); не менее обнадеживающие результаты получены при органосохраняющем (химиолучевом) лечении больных ретинобластомой ранних стадий — 80% детей живут более пяти лет без признаков прогрессирования. Приводят аналогичные данные относительно новообразований других локализаций (саркома Юинга, РМС и т. д.). В ряде случаев ЛТ применяют с симптоматической или паллиативной целью для снятия отягощающих состояние ребенка симптомов и уменьшения опухолевой массы.

При использовании ЛТ в лечении опухолей у детей и необходимостью параллельного или последовательного применения противоопухолевых лекарственных препаратов особое внимание придают поиску возможностей повышения селективности действия ионизирующего излучения, т. е. эрадикации опухоли без последующих осложнений, особенно поздних, приводящих к нарушению развития отдельных органов и тканей ребенка, инвалидизации и даже к смерти. Решение этой проблемы связано, с одной стороны, с совершенствованием техники предлучевой подготовки, радиотерапевтической аппаратуры, с созданием новых искусственных радиоактивных препаратов, в том числе туморотропных, с развитием методов математического планирования условий облучения и контроля за их воспроизведением; с другой — с успехами радиобиологии, в частности с модификацией селективной радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей и моделированием временного распределения поглощенных доз ионизирующего излучения.

Радиочувствительность отдельных органов ребенка в зависимости от возраста. Действие ионизирующего излучения на ткани и органы обусловлено как апоптозом после облучения, так и утратой способности клеток к делению, зависящей от величины дозы облучения: чем выше доза, тем большее количество клеток погибает. Хорошо известно положение о том, что клетки тем более чувствительны, чем большая у них способность к размножению и чем у них менее определенно выражены их морфология и функция, т. е. чем менее они дифференцированы. В развитии организма ребенка одновременно происходят три процесса: рост — увеличение массы тела; собственно развитие — дифференцировка тканей и органов; формообразование, которые идут параллельно друг другу с различной скоростью в разные периоды жизни. Радиочувствительность тканей ребенка в различные возрастные периоды определяет активность пролиферации, дифференциации и окончательного созревания клеток отдельных органов и тканей. В развивающемся

организме практически можно обнаружить две основные группы клеток: быстро размножающиеся недифференцированные (радиочувствительные) и дифференцированные, не способные к размножению. Колебания радиочувствительности наблюдают как в период внутриутробного развития, так и после родов в зависимости от возраста и фазы роста и совершенствования отдельных органов. При этом следует отметить, что для каждого возрастного периода характерен ряд сложных эндокринных, метаболических и других изменений, которые, в конечном счете, предопределяют радиочувствительность организма. Некоторые ткани особенно чувствительны к облучению, поэтому дозы, подводимые к ним, должны быть ниже толерантных, чтобы не допустить развития поздних повреждений. Так, при обычном фракционировании дозами 2 Гр толерантные дозы у детей составляют: для яичек — 2 Гр, почек — 14 Гр, хрусталика — 10–12 Гр, легкого — 20 Гр, спинного мозга — 40 Гр, головного мозга — 50–60 Гр, кости — 60 Гр.

Радиочувствительность опухолей у детей. Накопленный к настоящему времени клинический опыт привел к определенным представлениям о радиочувствительности опухолей различного морфологического строения. К опухолям, которые могут иметь высокую радиочувствительность, отнесены: ЛХ, НХЛ, нефробластома, медуллобластома, эстезионейробластома. К опухолям с умеренной радиочуствительностью относят анапластическую астроцитому, недифференцированный рак носоглоточного типа, ретинобластому, нейробластому, РМС и саркому Юинга, к низкой — остеосаркому, гепатобластому, глиому, краниофарингеому. В целом, большинство опухолей у детей радиочувствительны. Даже опухоли, отнесенные в группу умеренно радиочувствительных, более радиокурабельны, чем новообразования этой категории у взрослых. Излечимость опухоли, помимо ее морфологического строения и объема, зависит и от радиочувствительности прилежащих к ней нормальных органов и тканей, которая у большинства детей высокая и во многом определена возрастом ребенка. Этот фактор должен привлекать пристальное внимание при планировании рациональной дозы, подводимой к патологическому очагу. При этом необходимо учитывать цель лучевого лечения — симптоматическое, пред- и/или послеоперационное или самостоятельное, без оперативного вмешательства. Следует помнить, что некоторые ткани и органы ребенка обладают выраженной способностью к восстановлению после субклинического повреждения, что делает возможным, при необходимости, проведение повторных курсов облучения. Так, значительные возможности регенерации, присущие ЦНС, позволяют облучать те же области головного и спинного мозга при рецидиве заболевания.

Проблема выбора величины дозы еще более усложнена ввиду того, что ЛТ в детской онкологии в большинстве случаев сочетают с противоопухолевыми лекарственными препаратами, часть из которых усиливает повреждающее действие ЛТ как на нормальные, так и на опухолевые ткани: адриамицин, дактиномицин, блеомицин, метотрексат и др. Продолжаются исследования по уменьшению повреждающего действия облучения на нормальные ткани

при химиолучевом лечении без уменьшения лечебного эффекта (ЛХ, нефробластома и др.). Однако у больных саркомой Юинга, где ЛТ является основным методом, направленным на эрадикацию первичной опухоли, уменьшение дозы с 50–60 до 40–45 Гр привело к снижению частоты и тяжести лучевых реакций, но отрицательно сказалось на эффективности лечения: число полных регрессий снизилось с 90–95 до 33–70%. Несмотря на возможность некоторого снижения лечебного эффекта, многие исследователи считают целесообразным уменьшение величины дозы излучения, особенно на легкие и сердце при химиолучевом лечении опухолей грудной клетки, так как их повреждение несет опасность смертельных осложнений.

Перспективными направлениями снижения токсичности лучевого лечения и повышения эффективности являются гиперфракционирование, конформное облучение, брахитерапия, использование протонов, различных ионов и радионуклидов. При гиперфракционировании — подведении нескольких небольших (менее 2 Гр) фракций в день — суммарную очаговую дозу (СОД) можно увеличить, и тем самым повысить частоту эффективности лучевого лечения без возрастания риска поздних повреждений в нормальных тканях. При дистанционном облучении в дозах, принятых в практике, количество погибших клеток в опухоли и тканях с быстро делящимися клетками находится в линейной зависимости от дозы излучения (α-компонент), а в тканях с медленно пролиферирующими клетками практически пропорционален квадрату дозы (β-компонент эффекта). Важным является то, что при фракционированном облучении опухоли небольшими фракциями изменения в тканях с медленно реагирующими клетками будут минимальными, в окружающих нормальных тканях допустимыми, а в опухоли — максимальными. При брахитерапии источник излучения ^{192}Ir, ^{137}Cs или ^{125}I располагается в полостных органах (внутриполостное облучение) или опухоли либо в «ложе» удаленной опухоли (внутритканное облучение), что позволяет достигать максимума доз в необходимом облучаемом объеме и ограничивает воздействие излучения на окружающие нормальные ткани за счет пространственного расположения источников излучения. По такому же принципу воздействуют и радиоактивные иглы, зерна, пластины, испускающие β- и γ-лучи, применяемые при локальной ЛТ опухолей головы и шеи, мягкотканных сарком, ретинобластомы.

Наиболее существенные изменения произошли после применения сканирующих методов исследования: РКТ и магнитного резонанса для подготовки и планирования облучения; многолепестковых коллиматоров линейных ускорителей и фиксирующих иммобилизационных приспособлений — при проведении сеансов ЛТ. Это позволило получить более точную информацию о локализации опухоли и критических органов, провести трехмерную реконструкцию и точный расчет дозы и истинно трехмерное планирование с оптимальным распределением максимальной дозы облучения в пораженных органах и тканях и минимальной в окружающих нормальных, тем самым повысить уровень конформности облучения, вплоть до интенсивного модулированно-

го облучения (IMRT) и стереотаксического. Активно изучаются возможности использования методики расширенного пика Брегга при протонной и карбонной терапии некоторых опухолей у детей (саркомы Юинга, медуллобластомы, ретинобластомы, РМС и др.), особенно при их близком расположении к критическим органам и тканям. Так, применение протонной терапии при краниоспинальном облучении полностью исключает попадание в зону облучения легких и кишечника, на которые при терапии фотонным пучком подводится до 60% дозы. В табл. 5.1 представлены средние очаговые разовые и суммарные дозы ЛТ при наиболее часто встречающихся опухолях у детей.

Таблица 5.1. Дозы излучения, применяемые для лечения злокачественных опухолей у детей

Заболевание	Разовая очаговая доза, Гр	Суммарная доза, Гр
ЛХ	1,8–2,0	20–36
Саркома Юинга	1,8–2,0	45–60
Опухоли головного мозга	1,5–2,0	45–55
Нейробластома	1,5–2,0	15–35
Рабдомиосаркома	1,8–2,0	40–55
Нефробластома	1,5–2,0	10–20
Ретинобластома	1,8–2,0	45–50
Облучение легких	1,5–2,0	12–20
Краниоспинальное облучение	1,5–2,0	23–36
Профилактическое облучение ЦНС	1,5–2,0	12–18

Физические проблемы лучевой терапии в детском возрасте. При терапии высокоэнергетическими излучениями повышенные требования предъявляются к определению линейных размеров, площади, объема патологических образований, органов и анатомических структур и их взаимному расположению у конкретного ребенка. Для их получения необходимо привлечение всех клинических, инструментальных и лучевых средств обследования. Первоначально определяют уровень расположения патологического очага и его границы и зоны, подлежащие экранированию. Эти данные отмечают на коже ребенка в положениях, в которых будут проводить облучение. Задача планирования облучения заключается в создании таких условий, при которых поглощенная доза в объеме мишени соответствовала бы 95–107% необходимой дозы излучения и в то же время в окружающих нормальных тканях была минимальной. Специфика детского организма требует тщательной защиты здоровых жизненно важных растущих органов от действия излучения. Из-за малых размеров тела ребенка повышены требования к обеспечению больших градиентов дозы, т. е. к формированию дозных полей с использованием защитных и формирующих приспособлений. Практика ЛТ показала, что, применяя набор из свинцовых блоков определенной геометрической формы, не всегда можно полностью экранировать органы, имеющие сложную конфигурацию. Вследствие этого эффективность их защиты заметно снижена. В связи с этим необходимо изготовление индивидуальных фигурных защитных бло-

ков. Следует учитывать, что при формировании дозных полей с использованием защитных и формирующих блоков доза в поле облучения изменяется, так как нарушается вклад прямопрошедшего и рассеянного излучений.

Реализация программ облучения и контроль за их воспроизводимостью. При дистанционном облучении детей, больных злокачественными опухолями, важное значение приобретает укладка их на аппарате. Она должна быть тщательной, аккуратной и легко воспроизводимой. Наиболее удобно во время сеанса облучения положение на спине. Аппарат должен быть снабжен приспособлениями для иммобилизации больного, которую можно осуществлять с помощью специальных приспособлений, фиксирующих положение больного (маски, подголовники, ремни и др.). Кроме того, используют специальные пластмассовые матрасы, с помощью которых можно формировать положение для каждого ребенка. Для беспокойных и маленьких детей в процессе топометрической подготовки и проведения курса ЛТ приходится прибегать к использованию медикаментозного либо естественного физиологического сна. Схемы обеспечения лекарственного сна могут быть многообразными, но при их разработке следует стремиться к созданию надежной нейролепсии. Принципиально важно, чтобы используемые препараты не вызывали серьезного нарушения жизненных функций, они должны обладать минимальной токсичностью, потому что курс лечения длится в среднем около месяца. С целью устранения резистентности к препаратам, которая может возникать при их длительном применении, необходимо проводить периодическую их смену. Подбор дозы лекарств в большинстве случаев должен быть осуществлен индивидуально исходя из минимальной дозы с последующей коррекцией через один-два сеанса сна в зависимости от полученного эффекта. При проведении предлучевой подготовки и лучевого лечения необходимо постоянное чуткое и внимательное отношение к ребенку со стороны всего медицинского персонала. Перед тем или иным обследованием маленьких больных следует успокоить, снизить их двигательную активность. Для детей старшего возраста целесообразна психологическая подготовка и проведение своеобразных репетиций обследования и облучения. В случаях недостаточной иммобилизации ребенка ошибки в укладке приводят к увеличению дозы на критические органы и ткани от 20 до 60%. Правильное использование имеющегося арсенала средств предлучевой подготовки, компьютерного планирования дозного распределения, иммобилизации детей и контроля за сеансами облучения позволяют гарантировать качество лучевого лечения.

Ранние и поздние лучевые изменения нормальных тканей. Ранние и поздние эффекты лучевого лечения всегда ограничены облучаемой областью тела. Единственным исключением из этого правила является наличие у части детей ощущения утомленности и усталости, которое возникает спустя несколько недель после курса лечения и может длиться до нескольких месяцев. Степень лучевых повреждений отдельных развивающихся органов находится в прямой зависимости от дозы облучения и в обратной от возраста,

поэтому важное значение при планировании лучевого лечения детей приобретает оценка анатомо-физиологических особенностей развития детского организма в различные периоды жизни. Большинство органов и тканей наиболее интенсивно растут в течение первого года жизни и часть из них — до трех лет. С четырех до десяти лет темпы роста большинства органов и организма ребенка в целом замедляются, и некоторые органы заканчивают период дифференциации. Вновь скорость роста ребенка увеличивается во время его полового созревания. Кроме поправок на возраст, при определении дозы излучения для лечения детей со злокачественными новообразованиями необходимо учитывать, что отдельные ткани, попадающие в зону облучения, созревают в разные периоды их жизни. Наиболее выраженные нарушения развития тех или иных органов происходят в случаях облучения их в период активного роста, и на первое место выступает так называемый отсроченный эффект. В отличие от отдаленного действия излучений, развивающегося через значительный промежуток времени (например, катаракта), отсроченный возникает немедленно и проявляется постепенно по мере роста ребенка (например, укорочение конечностей, недоразвитие челюстей, зубов, мышц и др.). Ранние лучевые реакции у детей, в основном, быстро проходящие, возникают обычно в процессе облучения или спустя 1–3 нед. после его окончания, затрагивают преимущественно кожу, слизистые оболочки и систему кроветворения. Основная потеря клеток при облучении происходит вследствие утраты репродуктивной способности клеток и нарушения процесса замещения погибших клеток клетками-предшественниками или стволовыми клетками, выжившими после облучения или мигрировавшими в нее из необлученных тканей. Вследствие этого наиболее ранние изменения наблюдают в тканях с почти нормальным процессом клеточного обновления (эпителии кожи, слизистой кишечника, клетках костного мозга), хотя при фракционированном облучении дозами 2 Гр этот процесс длится несколько недель. Скорость процессов восстановления после ранних изменений зависит от степени уменьшения количества стволовых клеток, и если число выживших стволовых клеток незначительно, то дефекты эпителия сохраняются длительное время, что приводит к образованию хронических язв. Так как тяжесть изменений зависит от СОД и длительности курса ЛТ, лечебные дозы подбирают таким образом, чтобы добиться практически полного восстановления нормальных тканей.

Поздние лучевые изменения происходят в основном в органах и тканях, клетки которых характеризуются медленной пролиферацией (почках, печени, легких, сердце, нервных клетках), но также и в быстро реагирующих тканях (коже, слизистых и др.) при длительном хроническом течении процессов восстановления. Считают, что ведущую роль в развитии поздних изменений играет СОД, а также доза за фракцию. Акцент сделан на рассмотрении отдаленных и отсроченных радиационных повреждений, зачастую проявляющихся в виде косметических и функциональных дефектов.

Кожные покровы и подкожно-жировая клетчатка. Ранние изменения проявляются в виде эритемы, напоминающей солнечный ожог и по-

являющейся на 2–3-й нед. облучения. Может сопровождаться жжением, болезненностью и зудом. Постоянная эритема кожных покровов у ребенка при конвенциальном облучении возникает при дозе 30 Гр. При возрастании дозы до 35–40 Гр выявляют десквамацию кожи, вначале как сухость и слущивание эпидермиса, в последующем — при 45–50 Гр и более — отмечают мокнутие с обнажением дермы. После завершения курса ЛТ кожа заживает, остается остаточная пигментация, которая бледнеет в течение 3–6 мес. Лишь в случае угнетения процессов заживления происходит изъязвление кожи. Поздние изменения возникают через месяцы или годы после облучения и выражаются в виде появлении атрофии, фиброза, в том числе и подкожно-жировой клетчатки, телеангиэктазий.

Слизистые оболочки. Покраснение (эритема) как проявление ранней реакции слизистых оболочек полости рта появляется на 2–3-й нед. (при дозе 20–30 Гр), которое после возникновения сливного эпителиита может привести к язве на 4–6-й нед. Заживление язв обычно наступает в течение месяца после курса ЛТ. В связи с высокой возможностью попадания в поле облучения слюнных желез вероятно возникновение сухости во рту. Ранние реакции со стороны слизистых ЖКТ проявляются в виде мукозита (эзофагита, энтерита, колита и др.) через 1–4 нед. от начала облучения соответствующих отделов ЖКТ. При попадании в объем облучения желудка и тонкой кишки возможно присоединение тошноты и рвоты, толстого кишечника — диареи, прямой кишки — тенезмов и выделения слизи, а при изъязвлении отделов ЖКТ — и кровотечения. К поздним осложнениям со стороны слизистых оболочек относят изъязвление, фиброз, кишечную непроходимость и некроз.

Костная ткань. Патологические переломы вследствие облучения костей очень редки в детском возрасте в отличие от взрослых. Более специфичным осложнением лучевого лечения являются замедление роста и неправильное развитие кости, деформации кости, соскальзывание головок плечевых и бедренных костей, вызванные их ишемическим некрозом. Одним из этиологических факторов бывает недостаточность гормона роста вследствие облучения головного мозга при остром лейкозе и опухолях ЦНС в раннем возрасте — до 5 лет — либо тотальном облучении тела с пересадкой костного мозга. При этом выраженными ингибирующими факторами являются кортикостероиды, метотрексат и хроническая болезнь «трансплантант против хозяина».

Установлено, что для кости, рост которой полностью прекращен, толерантность к облучению довольно высока (65–65 Гр обычного фракционирования). Но даже небольшие дозы излучений высоких энергий, подведенные к растущей кости, порядка 1,3 Гр, могут вызвать подавление ее роста. При изучении степени изменения роста у детей в стоячем и сидячем положениях в разные сроки после облучения и сравнении полученных данных с результатами у детей без облучения отмечено, что уменьшение роста в сидячем положении зависело от величины дозы, подведенной к грудному отделу позвоночника, и от возраста, в котором произошло облучение. Максимальная задержка отмечена у детей, чьи кости во время облучения находились в периоде своего

максимального развития, т. е. в возрасте до 4-х лет. Показано, что наибольшую опасность несет ионизирующее излучение (дозы 20 Гр за 15 дней) для ростковых зон скелета ребенка, и изменения выражаются деформацией и гипоплазией костей. Деформации в виде искривления позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз) встречаются у 23–70% детей после ЛТ в дозах 15 Гр. Это обусловлено нарушением роста облученных мышц и тел позвонков. После облучения тазовой области, из-за недоразвития костей, нередко у повзрослевших больных наблюдают хромоту, особенно при дозах на тазобедренный сустав свыше 20 Гр. Доза более 30 Гр приводит к торможению роста костей у большинства больных, при этом максимальный эффект выявляют у детей, которые облучались в возрасте до 3-х лет.

Головной и спинной мозг. Острые реакции на облучение головного мозга обусловлены в основном развитием отека тканей этого органа. Они обычно носят проходящий характер и не оказывают влияния на последующую жизнь ребенка. Отдельные поздние изменения могут привести к серьезным осложнениям, вплоть до некроза тканей мозга, который может возникнуть в период от нескольких месяцев до нескольких лет после окончания облучения. В основе этого осложнения, которое встречается у 1% детей в возрасте до 3-х лет при облучении всего головного мозга в дозах свыше 20 Гр, лежит повреждение и гибель микрососудов с последующим развитием микрообызвествлений и выявляется клинически слабо выраженная кратковременная неврологическая дисфункция. Терапевтическое облучение головного мозга у очень маленьких детей, т. е. до завершения миелинизации и полного развития мозга, может привести к недоразвитию мозга и его дисфункции. При облучении нормальных тканей, прилежащих к опухоли, не наблюдалось серьезных повреждений мозговой ткани при дозах: 30 Гр у детей до 2-х лет; 37,5 Гр — возрасте от 2 до 5 лет; 45 Гр — от 5 до 12 лет и 50 Гр — у детей старше 12 лет. Поздняя лучевая реакция проявляется в виде сонливости, вызвана симптомами демиелинизации и развивается через 2–6 мес. после облучения. Развитие некрозов с необратимыми неврологическими нарушениями отмечается крайне редко в сроки через 1–2 года после подведения СОД свыше 50 Гр.

Лучевые реакции со стороны спинного мозга (синдром Лермитта) обусловлены проходящей демиелинизацией и характеризуются парестезией, вызывающей напряжение позвоночника, и чаще всего эти изменения купируются без лечения и каких-либо последствий в течение нескольких недель. Лучевые повреждения спинного мозга обычно проявляются через несколько недель или лет после окончания облучения. При облучении 20 см спинного мозга допустима доза 30 Гр, подводимая по 1,2 Гр в день, 5 раз в неделю; при меньших объемах — 45 Гр, по 8 Гр за неделю. Риск повреждения резко возрастает с уменьшением числа фракций, зависит от длины облучаемой части спинного мозга и практически не зависит от общей продолжительности облучения.

Сердце. Лучевые повреждения сердца развиваются через несколько месяцев или даже лет после окончания лучевого лечения детей. Наиболее часто повреждается пристеночный слой перикарда с его утолщением. Пери-

кардит развивается через 6–24 мес. после облучения, а через 2 года возможно развитие кардиомиопатии и нарушения проводимости. У детей после облучения сердца в дозе 30 Гр при обычном фракционировании уже возникает опасность повреждения перикарда и даже развития микроинфарктов. Вероятность появления этих осложнений возрастает при облучении всего сердца или даже 60% его объема дозой 40–44 Гр за 4 нед. Если одновременно с облучением применяют противоопухолевые кардиотоксичные препараты, лучевая толерантность для сердца заметно уменьшается. Рекомендуется для профилактики осложнений со стороны сердца закрывать сердечную зону (левую половину или большую ее часть) свинцовыми блоками после подведения дозы 20 Гр.

Легкие. Пульмонит — первая и основная реакция легочной ткани на ее облучение. Тяжесть проявления и ее исход зависят от величины и схемы фракционирования дозы, объема облученной легочной ткани и возраста ребенка, при котором это произошло. В возрасте до 4 лет облучение всего легкого допустимо в дозе 12–15 Гр по 1,5 Гр ежедневно, 5 раз в неделю или 12 Гр за 10 сеансов в течение 2 нед. У детей более старшего возраста радиотолерантность легочной ткани приближается к устойчивости взрослого человека. Облучение 75% легкого в дозе 20 Гр при обычном фракционировании может привести к развитию пульмонита у 20% больных. Основные проявления пульмонита — кашель и диспноэ, при рентгенологическом исследовании грудной клетки — обратимые изменения. Развитие необратимого фиброза возможно при превышении толерантных доз в сроки 6–12 мес. после ЛТ. Необходимо помнить, что при комбинированном лечении назначение таких препаратов, как дактиномицин, блеомицин приводит к усилению повреждающего действия ионизирующего излучения на легочную ткань.

Почки. Толерантность почечной ткани к воздействию излучений наименьшая у ребенка до 2 лет, затем она приближается к толерантности взрослого человека. Ранней лучевой реакции для почек нет, так как почки характеризуются значительным функциональным резервом. Показано, что дозы свыше 20–25 Гр при обычном фракционировании несут повышенный риск стойкого нарушения почечной функции, и поздние повреждения проявляются в виде гипертонии, альбуминурии, функциональной недостаточности почек, лучевая реакция в виде лучевой нефропатии может развиться через несколько лет после облучения. Считают, что доза 12–14 Гр на всю почку, подведенная обычным фракционированием, является переносимой без каких-либо функциональных нарушений.

Другие органы. Из других органов и тканей следует отметить недоразвитие молочных желез у девочек, наблюдаемое при дозе 10 Гр, при облучении их в период полового созревания, торможение роста хрящевой ткани при 10–30 Гр, недоразвитие (атрофия) мышц при 20–40 Гр. Сложной остается проблема возможных генетических эффектов, вызванных действием ионизирующего излучения на гонады, которые могут проявиться не у детей лечившихся больных, а у будущих поколений. Известно, что однократная погло-

щенная доза 0,15 Гр может вызывать у взрослого мужчины резкое сокращение количества спермы, а ее увеличение до 12–15 Гр — полную стерильность. Таким образом, можно отметить очень высокую радиочувствительность гонадных клеток, которая еще выше, особенно в первые годы жизни ребенка.

Канцерогенез. Высока опасность возникновения нового опухолевого процесса у детей, перенесших комплексное лечение: к 20-летнему возрасту риск повторного возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей достигает 12%. При этом у детей младшего возраста опасность развития второй опухоли после ранее проведенного лечения выше, чем у старших детей. Отмечено, что развитие новых опухолей большей частью происходит в облученных тканях. Повреждение ДНК, вызываемое ЛТ в детском возрасте, может привести к возникновению второй опухоли через 5–8 лет (острый лейкоз) и даже более 10–30 лет (рак щитовидной и молочной желез, остеосаркомы, хондросаркомы и др.). Различные факторы влияют на развитие второй опухоли, включая предрасположенность, дозу облучения, облучаемые органы и ткани, пол и возраст ребенка. Так, в щитовидной железе возникновение второй опухоли обусловлено высокой чувствительностью к низким дозам ионизирующего излучения, а ткани молочных желез у девочек восприимчивы к облучению. У больных с двусторонней семейной ретинобластомой высок риск развития второй опухоли — остеосаркомы и в 70% случаев в области облучения. Индуцирование рака — редкое, но серьезное последствие облучения с длительным латентным периодом. Считают, что из-за внедрения в клиническую практику мегавольтных источников излучения и новых локальных методов облучения число индуцированных опухолей уменьшится, так как они чаще всего развиваются в зонах с низкими значениями доз (вплоть до нескольких Гр) и в областях с высокими значениями доз рассеянного излучения. Другим подходом является сокращение общей частоты использования и суммарных доз ЛТ вплоть до отказа от нее при первичном лечении детей с ранними стадиями некоторых злокачественных опухолей (ретинобластома, РМС, нефробластома, ЛХ и др.).

Химиотерапия злокачественных опухолей

ХТ злокачественных опухолей — это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки. Начало использования химиопрепаратов для лечения злокачественных опухолей относится к 1943 г., когда был описан выраженный эффект воздействия азотистого иприта у больных лимфосаркомой. В 1948 г. появилось сообщение о клинической эффективности аминоптерина — антагониста фолиевой кислоты при лечении лейкоза. В 1953 г. отмечена эффективность 6-меркаптопурина, а уже к концу 1950-х и в начале 1960-х гг. противоопухолевые препараты синтезировались и испытывались

в больших количествах. Однако из тысячи препаратов лишь небольшая их часть была отобрана для клинических испытаний, а еще меньшее количество доказало свою эффективность. В клиническую практику вошло более 100 противоопухолевых средств. Поскольку процесс деления нельзя считать особенностью лишь злокачественных клеток, многие препараты токсичны для нормальных, особенно интенсивно делящихся клеток (костный мозг, слизистые оболочки). Именно по этой причине при назначении ХТ следует выбирать вещества, замедляющие или контролирующие рост опухолевых клеток и при этом минимально токсичные для нормальных тканей. Наиболее эффективные режимы ХТ могут не только подавлять рост опухолевых тканей, но и полностью их уничтожать. Стремительное развитие биологии и открытие биологических механизмов регуляции роста опухоли изменило тактику поиска эффективных препаратов. В основе механизма действия этих препаратов лежит их влияние на различные мишени злокачественной опухоли, регулирующие ее рост, инвазию и метастазирование, что позволяет увеличить специфичность действия препарата на опухоль и является приоритетным направлением разработки лекарственных средств в будущем.

Лекарственные методы лечения злокачественных опухолей у детей получили распространение лишь с 1957 г., когда появились первые сообщения о единичных случаях излечения опухоли Вилмса при применении актиномицина Д. Лекарственное лечение у детей постепенно становится ведущим методом терапии злокачественных опухолей, что связано с особенностями злокачественных опухолей детского возраста. Высокая чувствительность большинства опухолей у детей к лекарственным препаратам обусловлена морфологическими особенностями: низкой дифференцировкой опухоли, высокой пролиферативной активностью с высокой общей и местной агрессивностью опухолевого процесса, быстрым ростом и метастазированием. При этом удается достигнуть полного эффекта и в далеко зашедших стадиях заболевания, при метастазировании опухоли, что существенно отличает возможности ХТ у детей по сравнению со взрослыми больными. Только менее 9% больных детей не реагируют положительно на лекарственное лечение. К группе низкочувствительных к ХТ опухолей (с возможностью достижения ремиссии у 20–50% больных) относятся: РЩЖ, нейробластома, меланома, саркомы мягких тканей, остеосаркома. Остальные типы опухолей у детей являются высокочувствительными. В большинстве случаев гемобластозов у детей ХТ является единственным методом лечения и лишь в отдельных случаях комбинируется с ЛТ. При солидных опухолях у детей только небольшая часть пациентов с локализованным процессом не получает ХТ, и лечение ограничено проведением радикальных операций или других вариантов локального воздействия (при ретинобластоме, РЩЖ, нефробластоме у детей до года).

В большинстве случаев перед операцией проводится неоадъювантная ХТ с целью уменьшить массу опухоли для создания благоприятных условий при операции и абластики. При последующем патологоанатомическом исследовании удаленной во время операции опухоли оценивается степень по-

вреждения ее химиопрепаратами — степень патоморфоза. При полном или частичном повреждении опухоли (IV–III степени патоморфоза) в послеоперационном периоде (при адъювантной ХТ) используют эти же лекарственные средства, при низкой чувствительности опухоли к препаратам (I–II степени патоморфоза опухоли) план адъювантной терапии изменяют и назначают другие противоопухолевые лекарства. Неоадъювантная ХТ призвана служить профилактике потенциально имеющихся метастазов в доклинической стадии и лечению имеющихся отдаленных метастазов.

Адъювантная терапия — вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы, медикаментозное лечение. Иногда такую терапию называют профилактической. Цель адъювантной терапии — эрадикация или длительное подавление микрометастазов после удаления или лучевого излечения первичной опухоли, профилактика рецидивов заболевания. Целесообразна при многих новообразованиях у детей — нефробластоме, нейробластоме, РМС и др. Невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического или лучевого лечения первичного опухолевого очага. При остеосаркомах, саркомах мягких тканей (особенно РМС), СЮ, нефробластоме, нейробластоме, медуллобластомах адъювантная терапия улучшает отдаленные результаты лечения. С помощью адъювантной терапии надеются увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае возврата болезни после адъювантной терапии опухоли оставались чувствительными к лекарственным средствам. Иначе безрецидивный период увеличится, а пострецидивный период сократится из-за возникновения резистентности к терапии, что в итоге уменьшит сроки выживаемости. Критерии эффективности адъювантной терапии: медиана продолжительности жизни, процент выживших в течение 3 и 5 лет, частота рецидивов болезни и продолжительность безрецидивного периода (продолжительность времени до прогрессирования). В современной онкологии обычно используют многомесячную адъювантную терапию. Микрометастазы состоят из гетерогенной популяции опухолевых клеток, многие из них долго не пролиферируют. Эти клетки слабо или совсем не повреждаются химиопрепаратами. Если адъювантная терапия ограничивается одним или двумя курсами, то воздействию ХТ подвергается лишь часть клеток, а остальные (неповрежденные) приводят к рецидиву заболевания. Малая избирательность действия современных химиотерапевтических препаратов обусловливает повреждение и нормальных клеток кишечного эпителия, кроветворения и др., поэтому следует обязательно соблюдать адекватный интервал между введениями лекарств. Обычно интервал 3 нед. обеспечивает полную регенерацию поврежденных нормальных тканей. Непрерывно применяются только гормоны и антигормоны, а также некоторые таргетные препараты (трастузумаб). Послеоперационную адъювантную терапию в зависимости от объема операции, состояния больного назначают обычно через 2–4 нед. после операции. При проведении адъювантной химиотерпии важно учитывать ее влияние на нормальные системы организма. Особенно актуаль-

ны эти проблемы в детской онкологической практике. Адъювантная терапия может сказаться на общем развитии ребенка, его росте, состоянии зубов, слухе, половом созревании, умственном развитии и др. Известно, что у детей, получающих адъювантную терапию, чаще возникают и тяжелее протекают инфекционные болезни (корь, краснуха, ветрянка и др.).

В детской онкологии, как правило, используется сочетание нескольких препаратов — ПХТ. Обычно в комбинацию препаратов включаются в той или иной степени активные при данной опухоли вещества. Теоретически целесообразно включение в схему препаратов:

- обладающих разными точками приложения на обмен опухолевых клеток;
- действующих в разные фазы клеточного цикла, на чем основан принцип синхронизации клеточной популяции (применение препарата, блокирующего определенную фазу клеточного цикла для обеспечения последующего максимального воздействия через определенный промежуток времени другого препарата, действующего в этой фазе);
- оказывающих различное побочное действие с тем, чтобы избежать суммацию токсических эффектов;
- обладающих различной быстротой действия с тем, чтобы медленно действующий препарат закрепил ремиссию, достигнутую быстро действующим препаратом.

В некоторых случаях с целью снизить токсичность противоопухолевых препаратов применяют другие лекарственные средства, не обладающие противоопухолевой активностью, но снимающие побочные эффекты. Типичным примером комбинации типа «цитостатик + антидот» служит использование фолината кальция (лейковорин) при применении метотрексата. Лейковорин защищает нормальные ткани от действия метотрексата, который в этих условиях может применяться в больших дозах.

Терапевтический эффект большинства химиопрепаратов связан с подавлением ими различных этапов обмена нуклеиновых кислот в опухолевых клетках. Препарат может непосредственно взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, нарушая их способность нормально функционировать, и может взаимодействовать с ферментами, ответственными за биосинтез и функционирование нуклеиновых кислот.

Митотический цикл злокачественных и нормальных клеток одинаков. Он начинается с пресинтетического периода (G_1), во время которого происходит синтез ферментов, необходимых для создания ДНК, других белков и РНК. Затем следует фаза S, во время которой происходит весь синтез ДНК, а затем — премитотическая (или постсинтетическая) фаза G_2, во время которой продолжается синтез белков и РНК, после чего наступает митоз (М). Дочерняя клетка может дальше созревать и, наконец, погибнуть или вновь войти в митотический цикл или период покоя (G_0). В нормальных тканях большинство клеток созревает и погибает. В злокачественных тканях созревание и гибель клеток незначительны. Большинство клеток переходит в период G_0, а затем клетка либо гибнет, либо вновь вступает в митотический цикл.

Большинство препаратов оказывают максимальное действие на активно пролиферирующие клетки. Некоторые средства активны только в определенные периоды (фазы) клеточного цикла — фазоспецифические препараты (антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I и II, таксаны, винкаалкалоиды). Другие действуют в течение всего цикла — циклоспецифические (алкилирующие агенты, антрациклины) и некоторые препараты действуют на клетки в состоянии покоя (G_0) — циклонеспецифические (нитрозомочевины). Необходимо помнить, что злокачественные клетки находятся в различных периодах пролифирации или в состоянии покоя и не являются однородной синхронной популяцией, одновременно проходящей фазы роста. Комбинация циклоспецифических или циклонеспецифических препаратов с фазоспецифическими позволяет рассчитывать на повреждение большего числа опухолевых клеток, как делящихся, так и находящихся в фазе G_0. Цитокинетический принцип заключается в синхронизации клеточных циклов с помощью одного препарата, например винкристина, губительно действующего на клетки в митозе. Клетки, не убитые препаратом, вступают в новый клеточный цикл синхронно. Когда они находятся в фазе S, действует специфический для этой фазы препарат, например цитарабин. Цитокинетическим принципом можно объяснить эффективность комбинаций с производными нитрозометилмочевины. Препараты этой группы поражают клетки, находящиеся в фазе G_0.

В последние годы активно изучается целесообразность использования комбинации традиционных цитстатиков, работающих на уровне синтеза ДНК и митоза, и молекулярно-нацеленных (так называемых таргетных) препаратов.

Размножение клеток и рост опухоли могут нарушаться на различных уровнях:

- синтеза и функции макромолекул;
- цитоплазматической структуры и передачи сигнала;
- клеточной мембраны, а также функций, синтеза и экспрессии поверхностных рецепторов;
- микроокружения растущей опухолевой клетки.

По способу (путям введения) применения противоопухолевых препаратов различают системную, регионарную и локальную ХТ.

К **системной** ХТ опухолей относится введение препаратов внутрь, подкожно, внутривенно, внутримышечно и ректально, рассчитанное на общий (резорбтивный) противоопухолевый эффект. Наиболее распространенный путь введения — внутривенный, и большинство препаратов у детей вводится таким способом. Используется внутривенное введение одномоментно или капельно в течение определенного времени. У большинства больных для внутривенного введения химиопрепаратов устанавливается в подключичной вене постоянный катетер и используются инфузоматы для точного временного введения препарата.

Регионарная ХТ используется с целью создания максимально высокой и постоянной концентрации противоопухолевых лекарств в опухоли путем

введения в сосуды, питающие новообразование, с целью увеличения эффективности ХТ и уменьшения ее токсического воздействия на другие органы. Внутриартериальное введение препаратов в детской практике используется нечасто, в отдельных случаях лечения остеосарком, опухолей печени.

При **локальной** ХТ цитостатики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги (кожные язвы), вводят в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит) или в спинномозговой канал (интратекально) при поражении мозговых оболочек, субэписклерально (при лечении ретинобластомы) и т. д. Наиболее часто используется интратекальное (эндолюмбальное) введение препаратов при гемобластозах — лейкозах и НХЛ, главным образом метотрексата, цитозара, преднизолона.

Основу химиотерапевтического лечения составляют назначения препаратов по схемам с указанием дней введения, путей введения и дозы препарата. Обычно дозы химиотерапевтических лекарств рассчитывают на единицу поверхности тела, которую определяют по номограмме. У детей до года чаще расчет доз препаратов производится на кг веса больного или, с учетом роста ребенка и возраста, проводится коррекция доз — с введением 50–75% от дозы, рассчитанной на поверхность тела. При определении дозы препарата необходимо учитывать, что масса тела ребенка очень лабильна, и она связана с наличием опухоли. Эта масса меняется в процессе лечения, и поэтому необходимо варьировать и уточнять дозы препаратов в каждом цикле при многоцикловом лечении. Кроме того, развитие опухоли у ребенка почти всегда сопровождается снижением аппетита, вплоть до анорексии. На аппетит влияет также большинство противоопухолевых препаратов, вызывающих тошноту, рвоту, поэтому нужно корректировать возможные ухудшения аппетита в процессе ХТ. Проводится коррекция доз препаратов с учетом возникающих во время ХТ побочных проявлений и осложнений (в зависимости от влияния на гемопоэз, гепатотоксичности, почечной токсичности и др.), их выраженности и продолжительности.

Доза, режим и методика введения препарата (струйно, в виде длительной инфузии, высоких доз, дробных доз), интервал между введениями определяются характером используемого противоопухолевого средства, в частности его цикло- и фазоспецифичностью, а также переносимостью и отрабатываются в процессе клинических испытаний. Применение препаратов и их комбинаций проходит предварительно апробацию у взрослых и лишь затем внедряется в практику у детей.

Опухоли со значительной фракцией роста, т. е. со значительным числом активно делящихся клеток, более чувствительны к традиционным цитотоксическим средствам, особенно к фазоспецифическим препаратам. При химиочувствительной опухоли потенциальная эффективность ХТ зависит от размера опухоли и, в частности, от ее ростовой фракции — количества активно делящихся клеток. Ростовая фракция уменьшается по мере роста опухоли, и, как следствие, снижается возможность получения эффекта от ХТ при боль-

шой массе опухоли. Отсюда целесообразность раннего начала ХТ, циторедуктивных операций и использования адъювантной (послеоперационной) терапии, направленной на эрадикацию микрометастазов опухоли.

Как правило, существует прямая зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом. Однако повышение дозы препарата ограничивается проявлениями токсичности. Имеется разница в чувствительности различных метастазов и первичной опухоли. Различные варианты одного типа опухолей могут иметь неодинаковую чувствительность к противоопухолевым препаратам. Например, разные варианты опухолей яичка и яичников отличаются по своей чувствительности к противоопухолевым препаратам.

Интенсивность ХТ определяется как доза, вводимая в единицу времени (в мг/м^2/нед.). Интенсивность дозы рассчитывают для каждого препарата исходя из периода назначения схемы ХТ. Интенсивность может быть повышена за счет либо увеличения дозы (высокодозная терапия), либо сокращения интервала между курсами (уплотненные режимы). Часто использование интенсивных режимов, а также выраженный распад опухоли, связанный с высокой чувствительностью к ХТ, требуют проведения интенсивных мероприятий по предупреждению и лечению осложнений (нейро- и нефропатии) и т. д.

Иногда используют метрономные режимы применения химиопрепаратов, когда их малые дозы вводятся постоянно в течение длительного времени. Длительное ежедневное введение используется при лечении гормональными и некоторыми таргетными препаратами.

Противопоказанием для проведения ХТ являются:

- далеко зашедшая стадия опухолевого поражения;
- выраженное снижение лейкоцитов и тромбоцитов;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний печени, почек, сердца;
- инфекционные заболевания.

У детей отсутствуют предшествующие заболевания, изменяющие фон, на котором применяют ХТ: хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и т. д., наличие вредных привычек, естественное старение организма. Спектр осложнений также может отличаться от взрослых больных. Так, меньшее повреждающее действие половых органов у девочек при проведении ХТ, выявляемое в отдаленные сроки, коррелирует с возрастом больных, чем меньше возраст пациенток, тем менее выражено влияние на функцию репродуктивных органов. Напротив, кардиотоксичность, возникающая при применении антрациклиновых антибиотиков, более выражена и требует снижения предельно допустимый дозы почти в 2 раза (с 500 мг/м^2 для взрослых до 250 мг/м^2 для детского возраста).

Классификация цитотоксических препаратов основана на следующих особенностях: химические свойства или механизм действия; источник получения препарата (например, натуральные продукты);

- зависимость действия (или ее отсутствие) от фазы клеточного цикла.

Все современные применяемые лекарственные препараты распределены по 8 основным группам по механизму их действия и происхождения.

1. **Алкилирующие агенты** — самый большой класс противоопухолевых препаратов, имеющих в молекуле хлорэтиламинные, эпоксидные, этилениминные группы или остатки метансульфоновой кислоты — алкильные группы, обладающие выраженной реакционной способностью. Они присоединяются ко многим веществам путем алкилирования, т. е. замещения атома водорода какого-либо соединения на алкильную группу. Алкилированию подвергаются многие органические соединения (нуклеиновые кислоты, белки, липиды, включая макромолекулы и др.), но определяющим считается взаимодействие с ДНК. В результате изменения структуры ДНК клетка становится нежизнеспособной.

К алкилирующим препаратам относят также производные нитрозомочевины и комплексные соединения платины.

В связи с тем, что они взаимодействуют со сформированными ДНК, РНК и белками, алкилирующие агенты не характеризуются фазоспецифичностью, и действие некоторых из них, в частности нитрозопроизводных, не зависит от клеточного цикла.

Большинство алкилирующих агентов хорошо всасывается в ЖКТ, однако в связи с сильным местно-раздражающим действием многие из них вводят внутривенно. Через гематоэнцефалический барьер из алкилирующих агентов проникают производные нитрозомочевины, прокарбазин, темозоломид. Как правило, за сутки препараты метаболизируются и выводятся из организма.

В основном алкилирующие препараты оказывают сходные побочные действия на ЖКТ (тошнота и рвота в первые часы после введения), на кроветворение (лейкопения и тромбоцитопения), реже проявляется нейротоксичность, наиболее выраженная у производных платины. Препараты этой группы оказывают более или менее выраженное иммунодепрессивное действие. В результате нарушения репликации ДНК возникают мутации и гибель клетки. Таким образом, алкилаты обладают не только противоопухолевыми, но и мутагенными и тератогенными свойствами.

Производные нитрозомочевины отличаются от других алкилирующих агентов отсутствием перекрестной устойчивости по отношению к другим препаратам этой группы, липофильностью и отсроченным миелосупрессивным действием (5–6 нед.).

Комплексные соединения платины нарушают синтез ДНК путем внутри- и межнитевых сшивок ДНК, а также связывания с клеточными мембранами. Из побочных реакций для препаратов этой группы характерны тошнота и рвота, угнетение миелопоэза, нефро- и нейротоксичность. Карбоплатин характеризуется меньшей по сравнению с цисплатином почечной токсичностью и большим угнетающим действием на кроветворение.

Много препаратов из группы алкилирующих соединений нашли применение в детской онкологической практике. Из группы хлорэтиламинов наибольшее значение имеют: циклофосфамид (циклофосфан), ифосфамид (голок-

сан). Применение других препаратов — хлорэтамина (эмбихин, мустарген), хлорамбуцила (лейкеран), допана, хлоксиперадина (проспидин) — ограничено или полностью оставлено. Группа азиридинов (этиленамины) — тиотепа (тиофосфамид) — применяется только при ретинобластоме (рецидивах), а группа эфиров дисульфоновых кислот — бисульфан (миелосан, милеран) — применяется редко, в некоторых случаях ХМЛ, а также при проведении ВДХТ с ТКМ больным с лейкозом и саркомой Юинга. Нечасто используются препараты из группы производных нитрозомочевины — кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU) — главным образом при рецидивах злокачественных лимфом. При солидных опухолях у детей в схемах ХТ нашли широкое применение препараты из группы комплексных соединений платины (цисплатин, карбоплатин) с предпочтительным использованием карбоплатина, как менее токсичного препарата. Из группы триазинов — декарбазин (ДТИК) и прокарбазин (натулан) — используются для лечения ЛХ у детей, а темозоломид (темодал) — в лечении опухолей ЦНС.

2. **Антиметаболиты** — вещества, сходные по химической структуре с метаболитами, участвующими в синтезе нуклеиновых кислот. Противоопухолевая активность антиметаболитов основана на их структурном или функциональном подобии метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот. В результате нераспознавания и включения в обмен опухолевой клетки антиметаболиты либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в нуклеиновые кислоты, нарушая их код, что ведет к гибели клеток. В связи с тем, что точкой приложения антиметаболитов является синтез ДНК, они наиболее активны в быстрорастущих клетках и большей частью являются фазоспецифическими препаратами.

Однако синтез ДНК происходит интенсивно не только в быстро растущих злокачественных опухолях, но и в нормальных органах, таких как кроветворные органы и эпителий кишечника, в которых происходит обновление клеточного состава. Следовательно, побочное действие антиметаболитов проявляется в первую очередь в миелосупрессии и повреждении слизистых оболочек.

В группе антиметаболитов выделяют:

- антогонисты фолиевой кислоты (антифолаты), представителем которых является метотрексат;
- ингибиторы тимидилатсинтазы — ралтитрексед (томудекс);
- антагонисты пиримидина — фторпиримидины, которые редко применяются у детей, за исключением использования в последние годы капецитабина (кселоды), и аналоги цитидина — цитарабин (цитозар), гемцитабин (гемзар);
- антагонисты пуринов — меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин, флударабин;
- ингибиторы рибонуклеозидредуктазы — гидроксимочевина (гидроксикарбамид).

Антагонисты фолиевой кислоты, и в частности наиболее популярный препарат этой группы — метотрексат, ингибируют дигидрофолатредуктазу. В активно пролиферирующих клетках ингибирование дигидрофолатредуктазы приводит к снижению уровня восстановленных фолатов и, как следствие, — к снижению биосинтеза метаболитов, сопряженных с циклом фолатов: тимидилата, пуринов de novo, аминокислот (серина, метионина) и многих других. Таким образом, торможение дигидрофолатредуктазы приводит к нарушению метаболизма жизненно важных субстратов в клетке. При высоких концентрациях метотрексата в крови, что имеет место при лечении высокими дозами препарата, возможно также торможение активности фермента тимидилатсинтазы. Ингибирование синтеза тимидилата и пуринов приводит к нарушению структуры и прекращению синтеза ДНК, следствием чего является включение механизма самоликвидации клетки (апоптоза).

Метотрексат в небольших дозах легко всасывается в ЖКТ, однако всасывание больших доз происходит медленно и неполностью. Он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому при показаниях (нейролейкоз) его вводят интралюмбально. Побочное действие метотрексата выражается в поражении слизистых оболочек ЖКТ и нарушении функции почек. Наблюдается также алопеция, угнетение функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения) и иногда печени.

Использование сверхвысоких доз метотрексата возможно под прикрытием его антидотом — фолинатом кальция (лейковорин), который, превращаясь в тетрагидрофолиевую кислоту, защищает нормальные ткани организма. В лечении костных опухолей у детей разовая доза метотрексата достигает 12 г/м^2 поверхности тела (в 1-й и 8-й дни цикла ХТ).

Характерная особенность других антиметаболитов, аналогов пуринов и пиримидинов, состоит в том, что они под действием ферментов должны пройти «летальный синтез» и превратиться в биологически активные нуклеотиды, ингибиторы ферментов.

Антагонисты пиримидина ингибируют ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, и могут включаться в ДНК и РНК.

Среди аналогов дезоксицитидина — цитозин-арабинозид (цитарабин, цитозар) нашел широкое практическое применение у детей с различными формами лейкозов и НХЛ.

Новый препарат этой группы — гемцитабин (гемзар) — представляет собой 2,2-дифтор-дезоксицитидин. В процессе метаболизма он подвергается трехэтапному фосфорилированию. Основной его метаболит (гемцитабина трифосфат) включается в концевые участки ДНК, нарушая репликацию и восстановление, подавляя активность ДНК полимераз. Другие метаболиты гемцитабина на разных этапах также вызывают цитотоксический эффект (так называемый феномен самопотенциирования). Препарат стал активно применяться в последние годы при рецидивах ЛХ у детей.

Антагонисты пуринов нарушают синтез ДНК и РНК за счет изменения обмена пурина. Меркаптопурин и тиогуанин являются аналогами пури-

нов и отличаются от естественных (гипоксантин и гуанин) тем, что атом кислорода заменен на серу. Метаболизируются в организме до 6-тиомочевой кислоты и неорганического сульфата. Эти препараты используются при лечении лейкозов и НХЛ, их основное побочное действие — угнетение костномозгового кроветворения и поражение слизистой оболочки ЖКТ и ротовой полости.

Среди противоопухолевых препаратов природного происхождения выделяют противоопухолевые антибиотики, вещества растительного происхождения, ферменты.

3. **Противоопухолевые антибиотики** и близкие к ним препараты. Противоопухолевые антибиотики — продукты жизнедеятельности грибов, подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуя на уровне ДНК-матрицы. В группу противоопухолевых агтибиотиков и близких к ним препаратов входят следующие.

Актиномицины: дактиномицин (актиномицин Д). Дактиномицин через несколько минут после внутривенного введения исчезает из кровотока, в неизмененном виде выводится из организма с желчью (50%) и мочой (10%). Препарат накапливается в печени, почках, селезенке и слюнных железах, в незначительных количествах проникает в семенники и головной мозг. Дактиномицин применяют в комбинации с другими препаратами при опухоли Вилмса и при ряде других солидных опухолей у детей. Среди побочных действий на первый план выступают нарушения ЖКТ, повреждение слизистой оболочки ротовой полости, угнетение кроветворения;

Антрациклины: даунорубицин (рубомицин), даунорубицин липосомный, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин (фарморубицин) образуют с ДНК комплексы, препятствующие продвижению ферментов вдоль ДНК-матрицы. К этой же подгруппе относятся карминомицин, идарубицин (заведос), пегелированный липосомный доксорубицин (келикс).

Наибольшее применение в клинике получили **антрациклиновые антибиотики**. Механизм их действия сводится к интеркаляции и ковалентному связыванию ДНК, торможению топоизомеразы II, формированию свободных радикалов. Антрациклиновые антибиотики быстро исчезают из крови, но выделяются сравнительно медленно с мочой (20%) и калом (10%) в течение 2 дней. Препараты этой группы — доксорубицин (адриабластин), эпирубицин (фарморубицин) — используют при гемобластозах и солидных опухолях у детей. Наибольшее практическое применение в связи с широким спектром противоопухолевого действия получил доксорубицин, активный при большинстве солидных опухолей и гемобластозах у детей. Кроме типичных для цитотоксиков побочных явлений (тошнота, рвота, угнетение костномозгового кроветворения, алопеция), антрациклиновые антибиотики кардиотоксичны. Эпирубицин менее кардиотоксичен, чем доксорубицин. Пегелированный липосомный доксорубицин (келикс) обладает минимальной кардиотоксичностью.

Антрацендионы: митоксантрон (новантрон) у детей практически не применяется.

Флеомицины: блеомицин, блеомицетин.

Блеомицин в тканях подвергается ферментативной инактивации, причем активность инактивирующего фермента в коже и легких ниже, чем в других органах. Блеомицин используется в комбинированной ХТ герминогенных опухолей и гемобластозов, или недифференцированного рака носоглотки. Он практически не оказывает побочного действия на кроветворение. Отмечаются такие побочные эффекты, как гипертермия, дерматиты, стоматит, алопеция. Наиболее серьезным осложнением является пульмонит, часто без повышения температуры тела, завершающийся фиброзом.

Производные аурелловой кислоты (оливомицин, пликамицин (митрамицин)) и группа «прочие антибиотики» (брунеомицин, митомицин) в настоящее время в детской практике не используются.

Блеомицин, брунеомицин вызывают одиночные разрывы ДНК; митомицин по механизму действия близок к алкилатам, обусловливая связывание и повреждение ДНК.

4. **Препараты растительного и природного происхождения.** Среди противоопухолевых препаратов растительного происхождения наибольший практический интерес представляют винкаалкалоиды (винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин), содержащиеся в растениях барвинок розовый (*Vinca rosea*), катарантус розовый (*Catharantus roseus*) и подофиллотоксины (этопозид и тенипозид) — синтетические производные подофиллотоксинов, выделяемых из *Podophyllum peltatum*.

По механизму действия они подразделяются на препараты, точкой приложения которых являются микротрубочки митотического аппарата клетки (винкаалкалоиды) и ингибиторы топоизомераз ДНК: ингибиторы топоизомеразы II (подофиллотоксины).

Винкаалкалоиды имеют минимальные отличия в химической структуре, сходный механизм действия, но отличаются спектром противоопухолевого действия и побочными эффектами. Механизм действия этих препаратов сводится к денатурации тубулина — белка, который входит в состав микротрубочек митотического веретена и ряда поверхностных антигенов лимфоцитов. Взаимодействие винкаалкалоидов с тубулином вызывает деполяризацию последнего, приводит к остановке митоза и нарушению клеточно-специфических функций лимфоцитов.

Винбластин применяют при ЛХ, НХЛ, опухолях яичка, нейробластоме. Винкристин широко используют в комбинированной ХТ разнообразных опухолей у детей. Эти алкалоиды дают разный побочный эффект: угнетение кроветворения лимитирует применение винбластина, нейротоксичность (парестезии, невралгические боли, атаксия, арефлексия, парез кишечника) — винкристина. К винкаалкалоидам относят также виндезин и винорелбин (навельбин).

Открытые в 70-е гг. прошлого века ферменты топоизомеразы I и II, контролирующие репликацию и транскрипцию ДНК, стали новой мишенью противоопухолевой лекарственной терапии.

Ингибиторами топоизомеразы II являются производные подофиллотоксинов — тенипозид и этопозид. Для них характерно блокирование клеток в фазе G_2, т. е. торможение их вступления в митоз. Этопозид хорошо всасывается при приеме внутрь, оба препарата выделяются преимущественно с мочой. Тенипозид проникает через гематоэнцефалический барьер и используется при опухолях мозга, а также при гематосаркомах. Этопозид широко применяется в детской онкологии при многих видах опухолей. Основные побочные эффекты: гематотоксичность, гастроинтестинальная токсичность, алопеция, периферическая нейропатия.

Принципиально новым является препарат природного происхождения трабектедин (йонделис), обладающий противоопухолевой активностью при саркомах мягких тканей. Он подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией.

5. **Ферментные препараты.** Поиск ферментов, воздействующих на опухолевую клетку, привел к созданию препарата аспарагиназы (L-аспарагиназа), используемой при лейкозах и Т-клеточных НХЛ. Клетки отдельных опухолей не синтезируют аспарагин, а используют аспарагин, имеющийся в крови и лимфе. При введении аспарагиназы происходит временное разрушение аспарагина, и клетки, нуждающиеся в нем, погибают. Однако и некоторые нормальные клетки не могут синтезировать аспарагин (например, лимфоциты).

Концентрация аспарагина в крови после внутривенного введения аспарагиназы снижается в среднем через 18 ч. При ежедневном применении поддерживается постоянный уровень аспарагиназы в крови, при этом после окончания инъекций измеримая активность фермента определяется в течение 10 дней. При приеме внутрь аспарагиназа теряет активность.

6. **Гормоны и антигормоны.** Применение гормонов в практике врача детского онколога ограничено. Используются, в основном, только кортикостероиды из группы стероидных гормонов. Эти гормоны проникают в ядра клеток, чувствительных к данному гормону, связываются с хроматином, образуя комплексы с белковыми молекулами (рецепторами), что приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Угнетение пролиферативных процессов в кроветворных органах при лейкозах и лимфомах обусловлено прямым литическим воздействием кортикостероидов на патологические лимфоидные клетки, содержащие большое количество рецепторов кортикостероидов. В качестве симптоматического средства кортикостероиды применяются при отеке мозга и повышении ВЧД, а также как противорвотное средство. Побочные эффекты заключаются в нарушении водно-солевого обмена, гипергликемии, появлении невротических симптомов. Возможно развитие синдрома Кушинга, образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Тиреоидные гормоны ингибируют выброс тиреоидстимулирующего гормона и тем самым подавляют рост высокодифференцированного РЩЖ. В ряде случаев гормоны щитовидной железы применяются с заместительной

целью при гормональной недостаточности щитовидной железы, обусловленной хирургическим лечением.

Особую группу составляют гормоноцитостатики — препараты, обладающие цитостатическим и гормональным свойствами, такие как преднимустин (стерицит), применение которого ограничено в детской онкологической практике отдельными случаями рецидива ЛХ.

Седьмая **(молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты)** и восьмая (**модификаторы биологических реакций)** группы освещены в разделе «Таргетная терапия».

Основным показателем эффективности лечения, как и при других заболеваниях, считают выживаемость больных со злокачественными опухолями. Вместе с тем для оценки непосредственного лечебного действия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта. Критерием объективного эффекта (ответа на терапию) при лечении солидных опухолей служит уменьшение опухоли и метастазов.

Традиционно в течение длительного времени для оценки объективного эффекта ХТ использовались критерии комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка размера опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров. Критерии эффекта по шкале ВОЗ при солидных опухолях:

1) полный эффект — исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель;
2) частичный эффект — большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов сроком не менее 4 нед.;
3) стабилизация (без изменений) — уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
4) прогрессирование — увеличение более чем на 25% одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения.

Существуют отдельные критерии эффективности при лечении метастазов в костях:

1) полный эффект — полное исчезновение всех поражений на рентгенограммах или сканограммах;
2) частичный эффект — частичное уменьшение остеолитических метастазов, их рекальцификация или уменьшение плотности остеобластных поражений;
3) стабилизация — отсутствие изменений в течение 8 нед. от начала лечения;
4) прогрессирование — увеличение существующих или появление новых очагов поражения.

При гемобластозах критерии эффективности: полная ремиссия — исчезновение всех признаков болезни сроком не менее 4 нед. Для гемобластозов с вовлечением костного мозга необходима полная нормализация миелограммы и гемограммы.

Вводится понятие полной цитогенетической ремиссии (для лейкозов) — полное исчезновение (во всех клетках при исследовании методом FISH-флюоресцентной гибридизации *in situ*) бывших до лечения цитогенетических аберраций и полной молекулярной ремиссии — отсутствие опухолевых клеток при определении методом количественной ПЦР.

При ЛХ и НХЛ вводится понятие «неуверенная» или «недоказанная» полная ремиссия (CRU-uncomfirmed) — отсутствие признаков болезни, определяемых клинически и объективными методами обследования; резидуальные лимфатические узлы размерами до 1,5 см в максимальном диаметре должны быть результатом регрессии более чем на 75% (сокращение объема опухолевой массы); данные исследования костного мозга (при НХЛ) интерпретируются как «неопределенные» (indeterminate).

Отсутствие полной ремиссии (и неуверенной полной ремиссии при ЛХ) расценивается как неудача лечения.

С 2000 г. в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), пересмотренная в 2009 г.

Опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм при использовании спиральной КТ), либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр очагов поражения (до 2 в одном органе или до 5 в различных органах), вместо критерия REGIST 2000, при котором измерялось до 5 очагов одного органа и до 10 очагов в различных органах. Сумма диаметров до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковой после лечения. Критерии эффективности по шкале RECIST:

1) полный эффект — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 нед.;
2) частичный эффект — уменьшение измеряемых очагов на 30% или более;
3) прогрессирование — увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов;
4) стабилизация — нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

Оценка продолжительности эффекта. Время до прогрессирования — это период от начала терапии до первых признаков прогрессирования заболевания. Этот показатель может применяться у больных как с измеряемыми, так и неизмеряемыми очагами поражения, а также при стабилизации и при использовании адъювантной (послеоперационной) терапии. Иногда применяется критерий TTF (time to failure) — период от начала терапии до первых признаков прогрессирования либо прекращения лечения в связи с токсичностью или смертью больного. Особое значение эти показатели имеют при оценке таргетных препаратов, в основном обладающих цитостатическим свойством.

Продолжительность полной и частичной регрессии (ремиссии) отсчитывают от даты, когда она впервые зарегистрирована, до даты, когда отмечено прогрессирование болезни. Длительность стабилизации считается от первого дня лечения до даты первых признаков прогрессирования болезни.

При оценке объективного эффекта учитывается также динамика биохимических и других лабораторных показателей. Так, в оценке эффективности имеют значение биохимические и иммунологические маркеры опухолей, такие как ХГ, АФП при герминогенных опухолях и злокачественных опухолях печени (гепатобластоме). Объективная оценка противоопухолевого действия позволяет своевременно изменить или прекратить ХТ при ее неэффективности.

Минимальной продолжительностью лечебного эффекта считается 4-недельный период. Преходящее уменьшение опухоли не расценивается как эффект.

Наиболее значительным критерием эффективности служит выживаемость больных. Как правило, приводятся показатели медианы общей и безрецидивной выживаемости, а также бессобытийной выживаемости.

При проведении ХТ может возникнуть резистентность к лекарственным препаратам, т. е. дозы препарата, назначаемые при проведении ХТ и безопасные для больного, оказываются недостаточными, чтобы достичь эффективной концентрации активного вещества в мишени. Причинами этой резистентности могут быть:

- токсическое действие на другие органы;
- повышенный клиренс препаратов;
- физический барьер между кровью и опухолевыми клетками (многие опухоли имеют аваскулярную центральную часть);
- резистентность *de novo* (опухоль не отвечает на ХТ, несмотря на терапевтические дозы препарата);
- приобретенная резистентность (после начального положительного эффекта опухоль перестает реагировать на ХТ и вновь начинает расти);
- сочетание приобретенной резистентности и резистентности *de novo*.

Опухолевые клетки могут мутировать, что может сделать невозможным проникновение препарата в клетки или вызвать более быструю, чем в норме, инактивацию его в случае попадания в клетку. Кроме того, в результате мутации опухоль может утратить чувствительность к препаратам. Возможна также активация присущих нормальным клеткам млекопитающих механизмов репарации, которые быстро устраняют повреждения, вызываемые цитотоксическими препаратами. Классическая множественная лекарственная полирезистентность обусловлена повышенной экспрессией Р-гликопротеина (Pgp). Это белок-переносчик, участвующий в активном выведении препаратов из клетки, при попадании препарата в клетку путем диффузии или активного транспорта улавливается и вновь выводится во внеклеточное пространство. В результате эффективная концентрация препарата в клетке снижается, и клетка становится резистентной к нему. Резистентность, обеспечиваемая Pgp, наиболее часто развивается при лечении противоопухолевыми антибиотиками, антра-

циклинами, таксанами и этопозидом. Клетки, резистентные к препаратам одной из этих групп, резистентны также к препаратам других групп, что лежит в основе «множественной полирезистентности». К семейству белков-переносчиков, обеспечивающих выведение препаратов из клетки или их секвестрацию в органоидах клетки и внутриклеточных вакуолях, относят белок множественной лекарственной устойчивости, сходный по субстратной специфичности с Pgp, но уступающий ему по способности обеспечивать клетке резистентность к таксанам. В сложном метаболическом пути, влияющем на алкилирующую активность некоторых препаратов, включая цисплатин, участвует глутатион — основной клеточный тиол. Клеточные линии с избыточным образованием глутатиона характеризуются повышенной резистентностью к действию алкилирующих препаратов. Кроме того, глутатион способен обезвреживать свободные радикалы, что, возможно, и определяет развитие резистентности некоторых цитотоксических препаратов, включая доксорубицин.

Конечным результатом действия многих цитотоксических препаратов бывает активация апоптоза. Центральную роль в этом процессе играет ген p53, называемый также «стражем» генома. В клетках, в которых невозможна индукция апоптоза, повреждение, наносимое цитотоксическими препаратами, может быть «проигнорировано», и клетка продолжит процесс деления. Клинически это проявляется в резистентности к противоопухолевым препаратам. В настоящее время изучают возможность коррекции нарушенной индукции апоптоза с помощью генной терапии.

Несомненно, будут открыты и другие механизмы резистентности по мере углубления знаний о регуляции клеточного деления, жизни клетки и ее смерти. Стратегия наращивания терапевтической дозы препарата в онкологии основана на экспериментальных исследованиях, показавших, что резистентность опухолевых клеток часто бывает относительной. Результаты этих исследований указывают на нежелательность случайного уменьшения дозы и необходимость профилактического назначения антибиотиков, стимуляторов гемопоэза и других препаратов, когда имеется реальная надежда получить терапевтический эффект, превысив допустимые дозы цитотоксических препаратов. При этом увеличивается риск нейтропении и связанных с ней осложнений, что требует назначения стимуляторов и протекторов гемопоэза. Аутотрансплантация костного мозга или стволовых клеток крови делает возможным введение высоких доз препаратов, вызывающих дозолимитирующую миелосупрессию. Было показано также, что назначение гемопоэтических факторов до или после миелосупрессивной ХТ приводит к мобилизации клеток-предшественников из костного мозга в кровь. Эти стволовые клетки можно выделить путем лейкафереза и затем реинфузировать для восстановления гемопоэза после ВДХТ. Трансплантация стволовых клеток более предпочтительна, чем ТКМ, так как количество нейтрофилов и тромбоцитов восстанавливается быстрее, а частота осложнений и летальность снижаются. ВДХТ назначают после обычной ХТ с целью консолидации, т. е. для закрепления достигнутого успеха, реже ее проводят в качестве первичного метода лечения. ВДХТ можно проводить одним или

несколькими циклами. В детской онкологии ВДХТ используется в лечении первичных солидных опухолей в случаях, относящихся к высокой группе риска (нейробластома, саркома Юинга, опухоли мягких тканей, реже нефробластома и ретинобластома, рецидивы гемобластозов).

Таргетная терапия

Современные успехи развития онкологии позволили изучить онкогенез на молекулярно-генетическом и иммунологическом уровнях, глубоко понять механизмы опухолевой трансформации. Полученные на фундаментальном уровне данные позволили выявить ключевые звенья онкогенеза и создать таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты. Блокируя отдельные молекулы, участвующие в жизненном цикле опухолевой клетки, таргетные препараты вызывают гибель злокачественной клетки.

В зависимости от биологической природы и механизма действия таргетные препараты представлены следующими классами противоопухолевых агентов.

1. Моноклональные антитела (МКА) к факторам роста:
- к рецепторам фактора роста эндотелия 1-го и 2-го типа (бевацизумаб);
- к рецептору фактора роста эндотелия 1-го типа (IMC-18F1);
- к рецептору фактора роста эндотелия 2-го типа (рамуцирумаб);
- к лиганду фактора роста эндотелия (афлиберцепт).

2. Моноклональные антитела к кластерам дифференцировки:
- моноспецифические (анти-CD20 (ритуксимаб); анти-CD22 (эпратузумаб); анти-CD30 (брентуксимаб); анти-CD52 (алемтузумаб); анти-CD23 (люмиликсимаб));
- биспецифические (анти-CD3 + анти-CD19 (блинатумомаб)).

3. Моноклональные антитела, конъюгированные с радиоизотопами:
- ибритумомаб тиуксетан (зевалин);
- тозитумомаб (бексар).

4. Моноклональные антитела, запускающие апоптоз: мапатумумаб; лексатумумаб; анатумумаб.

5. Моноклональные антитела, влияющие на систему МНС II класса: милатузумаб.

6. Малые синтетические молекулы:

- ингибиторы киназ (ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста (эрлотиниб));
- ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб мезилат, дазатиниб, нилотиниб, бозотиниб, сунитиниб);
- ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия 2-го типа и рецептора эпидермального фактора роста (вандетаниб);
- ингибиторы протеасом (бортезомиб).

7. Антисмысловые нуклеотиды: облимерсен

8. Ингибиторы других механизмов лимфомо/лейкозогенеза:

- ингибиторы сигнального пути NFκB;
- ингибиторы FLT3;
- ингибиторы ДНК метилтрансферазы.

В зависимости от биохимической структуры на основе МКА выделены следующие таргетные препараты:

Тип МКА	Состав молекулы	% мышиного белка	Примеры
Мышиные	Мышиный фрагмент	100	Ибритумомаб тиукситан Тозутумомаб
Химерные	Фрагмент мыши и человека	33	Ритуксимаб Люмиликсимаб Брентуксимаб ведотин
Гуманизированный	Фрагмент мыши и человека	10	Эпратузумаб Инотузумаб озогамицин Аполизумаб
Полностью человеческий	Иммуноглобулин человека	0	Офатумумаб

На поверхности опухолевых клеток были обнаружены многочисленные кластеры дифференцировки, которые стали удобной мишенью для действия таргетных препаратов.

Наиболее часто применяемые таргетные препараты

Анти-CD20 МКА. Ритуксимаб является химерным моноклональным анти-CD20 антителом, которое состоит из константного (человеческого) и вариабельных (мышиных) регионов. Такая структура обеспечивает высокоспецифическое связывание препарата с CD20-положительными клетками и низкую иммуногенность. Мишенью действия препарата является трансмембранный антиген CD20, который участвует в транспортировке ионов кальция через клеточную мембрану и дифференцировке В-клеток. В онтогенезе В-лимфоцита CD20 появляется на стадии пре-В-клетки и исчезает на этапе формирования плазматической клетки.

Механизм действия ритуксимаба обусловлен активацией компонентов комплемента (комплемент-зависимая цитотоксичность), антитело-зависи-

мой цитотоксичностью, индукцией апоптоза, непосредственным антипролиферативным эффектом и синергизмом действия с глюкокортикостероидами и антрациклиновыми антибиотиками.

Максимальная концентрация ритуксимаба в плазме крови составляет 465 мг/л, а период полувыведения — 8,6 сут.

На современном этапе в детской онкогематологии режимы терапии с мабтерой (ритуксимабом) только начинают отрабатываться. Предлагается использование мабтеры в режиме терапевтического «окна» (за 5 дней до начала основного курса ПХТ), а также непосредственно перед началом каждого блока ПХТ, изучаются возможности включения ритуксимаба в программы поддерживающей терапии.

К другим анти-CD20 МКА относятся окрелизумаб и велтузумаб — гуманизированные МКА к CD20, которые проходят начальные фазы клинических исследований при НХЛ.

Офатумумаб — полностью гуманизированное МКА к CD20.

Y^{90}-ибритумомаб тиуксетан (зевалин) — мышиное МКА к $CD20^{+}$, конъюгированное с радиоизотопом иттрия Y^{90}. Одобрено к применению в 2002 г. FDA, в 2004 г. EMEA. Область применения: рецидив и рефрактерные формы фолликулярной лимфомы.

I^{131}-тозитумомаб (бексар) — мышиное МКА к CD20 + радиоизотоп Y^{131}. Одобрено к применению в 2003 г. FDA. Область применения: НХЛ в комбинации с ритуксимабом.

Анти-CD22 МКА.

Инотузумаб озогамицин — гуманизированное МКА IgG4, конъюгированное с калихеамицином (противоопухолевым антибиотиком).

Эпратузумаб — гуманизированное МКА IgG1.

Данные препараты начинают применяться при ДВККЛ, фолликулярных лимфомах.

Анти-CD30 МКА.

Брентуксимаб ведотин (SGN35) — иммунотоксин, химерное МКА анти-CD30, конъюгированное с синтетическим антимикротубулярным агентом монометил-ауристатином Е. Препарат начал использоваться при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ и АККЛ с хорошим эффектом, но одним из побочных эффектов является нейротоксичность, отмеченная у 45 % детей.

Антн-CD52 МКА.

Алемтузумаб (CAMPATH) — гуманизированное МКА к CD52. Препарат одобрен к применению в 2001 г. FDA, в 2001 г. EMEA. Применяется при периферической Т-клеточной лимфоме. Препарат проходит 1–2-ю фазы клинических испытаний при рефрактерных и рецидивных формах Т-лимфобластной лимфомы, грибовидного микоза и АККЛ.

МКА, запускающие апоптоз.

Мапатумумаб — полностью гуманизированное МКА, агонист TRAIL1/DR4 (Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Receptor).

Лексатумумаб также является полностью гуманизированным МКА, агонистом TRAIL2/DR5.

Облимерсен (*oblimersen sodium* — *Genasense*) — антисмысловой олигонуклеотид, селективно связывающийся с первыми 6 кодонами мРНК человеческого bcl2. Оказывает потенцирующее действие на митохондриальный bcl2-зависимый путь апоптоза.

Препараты данной группы проходят начальные фазы клинических исследований при НХЛ, и в эксперименте была показана их высокая активность.

МКА, влияющие на систему МНС II класса.

HLADRβ — один из компонентов главного комплекса гистосовместимости II класса, который экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и является необходимым для развития иммунного ответа на тот или иной антиген.

Милатузумаб — гуманизированное МКА к CD74. CD74 — интегральный мембранный протеин (шоперон) МНС II класса. Механизм действия реализуется через антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую антитело-опосредованную цитотоксичность.

Предполагается применять препарат в лечении НХЛ.

МКА к факторам роста. Опухолевая ткань характеризуется активной пролиферацией, для которой требуются синтетические молекулы, доставляемые посредством кровеносных сосудов. Подавление ангиогенеза — один из ключевых этапов блокирования жизнедеятельности опухолевой ткани. В настоящее время синтезированы МКА к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) — бевацизумаб. Существует группа препаратов, которые конкурентно связываются с рецепторами VEGF, — ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия 2-го типа и рецептора эпидермального фактора роста (вандетаниб).

Бевацизумаб (авастин) — гуманизированное МКА к VEGF A, IgG1. Связывает только VEGF A, образует с ним иммунные комплексы. Одобрен к применению в 2004 г. FDA, в 2005 г. EMEA. Препарат проходит вторую фазу клинических испытаний при лечении ДВККЛ по схеме R-CHOP-B.

Малые синтетические молекулы. Важным в онкогенезе является фосфоинозитид 3-киназа (PI3K)/Akt-сигнальный путь, при котором PI3K активирует путем фосфорилирования серин/треониновую киназу Akt, запускающую каскадные реакции с участием ряда внутриклеточных белков, обеспечивающих трансляцию мРНК и mTOR-внутриклеточные механизмы регуляции роста клетки, ее пролиферацию и ангиогенез. Нарушения, затрагивающие mTOR, отмечены при НХЛ и ЛХ. Аналоги рапамицина — препараты эверолимус, ридафоролимус и темсиролимус – являются ингибиторами mTOR, в настоящее время определяется их место в лечении почечноклеточного рака и лимфом. Основными побочными эффектами данной группы препаратов являются анемия, тромбоцитопения, нейтропения, тошнота, мукозит, гипер-

гликемия, гиперлипидемия, диарея. Кроме того, отмечается легочная токсичность, которая проявляется кашлем, одышкой, затруднением дыхания, плевритом, что требует перерыва в лечении этими препаратами и при возобновлении — снижением доз.

Подавляя активность тирозинкиназ, препараты сунитиниб и сорафениб ингибируют опухолевую пролиферацию и ангиогенез за счет блокирования рецепторов VEGF и фактора роста тромбоцитов.

Ингибиторы тирозинкиназ. Гливек (иматиниб мезилат) при ХМЛ назначается в дозе 400 мг/сут. Эта доза считается стандартной для начала терапии, хотя уже проводятся клинические испытания, в которых лечение начинается с больших доз (800 мг/сут. и выше).

При сравнении особенно большой была разница в получении полного цитогенетического ответа: 76,2% в группе получавших гливек и 14,5% среди леченных интерфероном-α и цитарабином. Общая расчетная выживаемость у получавших гливек составила 89,4%, расчетная выживаемость без прогрессии — 84%. Общая частота прогрессирования болезни была наибольшей на втором году терапии (7,6%), в то время как частота перехода в поздние стадии болезни была сравнительно постоянна и составила около 2% в год.

Токсичность гливека сравнительно низкая. Чаще всего встречались желудочно-кишечные расстройства, сыпь, отеки, миалгии и артралгии. Обычно они были мало выраженными и редко служили причиной отмены препарата. Сравнительно часто встречалась гемотологическая токсичность 3–4-й степени, требовавшая снижения дозы или даже отмены гливека.

В связи с наличием резистентности к иматинибу (гливеку) у ряда больных ведется работа по созданию новых препаратов-ингибиторов тирозинкиназы, к которым относятся нилотиниб и дазатиниб.

Нилотиниб — фениламинопиримидиновое производное иматиниба (гливека), примерно в 20–30 раз более активное против BCR-ABL. Переносимость нилотиниба в дозе 1 200 мг/сут. (600 мг 2 раза в сут.) хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами являются гематологические, поражение ЖКТ и кожи.

Дазатиниб — ингибитор ABL-SRC (с дополнительным действием на иные киназы), который в 325 раз активнее в отношении BCR-ABL по сравнению с иматинибом (гливеком) *in vitro*. Частота полного цитогенетического ответа у больных ХМЛ в хронической фазе составила 44% на поздних стадиях ХМЛ. Частота большого цитогенетического ответа колебалась в пределах от 46 до 66%. Препарат хорошо переносится больными, лишь у некоторых пациентов отмечаются осложнения со стороны ЖКТ и цитопения. Дазатиниб оказался активнее *in vitro* в отношении большинства резистентных к иматинибу мутаций BCR-ABL.

Ваталаниб — ингибитор тирозинкиназ (VEGFR1-3, PDGFRβ, c-Kit). Проходит фазы клинических испытаний при ДВККЛ.

Ингибиторы протеасом.

Бортезомиб (велкейд) — ингибитор протеасом (26S proteasome, NF-κB). Приводятся данные о его эффективности при ДВККЛ в сочетании с ритукси-

мабом, циклофосфаном, антрациклиновыми антибиотиками, винкристином и преднизолоном. Сообщается об эффективности применения бортезомиба у пациентов с ЛХ. Основными побочными эффектами бортезомиба являются нейтропения и тромбоцитопения, требующие назначения колониестимулирующих факторов, гепатотоксичность, а также тошнота и периферическая нейропатия. Проходит 2-ю фазу клинических испытаний при лимфомах в качестве препарата первой и второй линии в комбинации с ПХТ.

Ингибиторы других сигнальных путей.

Темсиролимус — mTOR ингибитор. Проходит 2-ю фазу клинических испытаний при почечноклеточном раке и НХЛ. Среди побочных эффектов, отмеченных при использовании ингибиторов mTOR, были анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Из негематологических побочных эффектов встречаются тошнота, диарея, мукозит, гипергликемия и гиперлипидемия. Следует отметить, что важным побочным эффектом этой группы препаратов является легочная токсичность (кашель, одышка и плеврит), которая отмечалась у 20% пациентов.

Сиролимус — еще один препарат группы ингибиторов mTOR, который находит свое место в профилактике РТПХ у реципиентов аллогенного костного мозга.

Вориностат — ингибитор гистоновых деацитилаз. Проходит 2-ю фазу клинических испытаний при ДВККЛ.

Талидомид — ингибитор bFGF, VEGF, ИЛ-6. Проходит 2-ю фазу клинических испытаний при НХЛ. У производных талидомида (леналидомид) из побочных эффектов отмечались нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения 3–4-й степени, что требует снижения дозы препарата.

Таким образом, таргетные препараты действуют на молекулярные основы онкогенеза, что вместе с химиопрепаратами других групп значительно улучшает результаты лечения злокачественных опухолей у детей. Изучение опухолевой клетки на иммунологическом и молекулярно-генетическом уровнях привело к созданию препаратов с новым механизмом действия и тем самым повышению эффективности терапии.

Вакцинотерапия

Первые сообщения о противоопухолевых вакцинах опубликованы более ста лет назад William Coley, американским хирургом, который использовал экстракт синегнойной палочки для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа.

В последние десятилетия область иммуноонкологии быстро развивалась в значительной мере благодаря прогрессу, достигнутому в понимании молеку-

лярной основы злокачественных опухолей, наряду с успехами, которых удалось добиться при изучении распознавания чужеродных антигенов Т-лимфоцитами, биохимических характеристик major histocompatibility complex (MHC), особенностей процессинга и презентации антигенов. Современная эра онкоиммунологии началась с открытия опухолевых антигенов и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них. Этот подход лежит в основе создания противоопухолевых вакцин, с которыми связаны перспективы существенного повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии.

Опухолевые антигены классифицируются на опухолеспецифические и опухолеассоциированные антигены. Опухолеспецифические антигены делят на три группы. Первая и вторая — это уникальные и общие мутантные антигены, синтезирующиеся только в неопластических клетках и возникающие из-за изменения нормального белка в результате генных мутаций, транслокаций, транскрипций, посттрансляционных нарушений. Третья — это вирусные опухолевые антигены, появление которых связано с инфицированием вирусами при возникновении опухоли. Опухолеассоциированные антигены также делятся на три группы. Первая группа — это дифференцировочные антигены, антигены соответствующей нормальной ткани, характерные для определенного этапа ее развития, экспрессия которых обычно повышается в опухолевых клетках, например эмбриоспецифические или онкофетальные антигены, в норме характерные для эмбрионального периода развития. Вторая группа — это гетероорганные антигены, нормальные клеточные антигены, являющиеся специфичными для других тканей, не гомологичных опухолевой. Такие антигены возникают в результате активации генов, «молчащих» в нормальных клетках. Третью группу составляют амплифицированные/гиперэкспрессируемые генные продукты и универсальные опухолевые антигены; экспрессия генов последних наблюдается в большинстве злокачественных новообразований и является необходимой для онкогенного процесса.

Дифференцировочные антигены — это специфические антигены, экспрессирующиеся как в опухолевых, так и в нормальных клетках. Например, для меланомы характерна экспрессия такого антигена, как тирозиназа на протяжении всех стадий опухолевой прогрессии от меланоцитов до меланомных клеток.

Раково-тестикулярные антигены (MAGE, BAGE и др.) выявляются в опухолях различных типов; в норме синтезируются в яичках в сперматогониях, сперматидах и сперматозоидах, а также выявлены в трофобласте и в незрелых гериминальных (эмбриональных) клетках, в фетальных яичниках и плаценте.

Классическая концепция вакцин основана на иммунизации против инфекционных антигенов, что предотвращает заболевания генерацией гуморального иммунитета. Индивидуальная иммунизация против вирусных или бактериальных антигенов рассматривается как иммунизация против патогенных организмов. Эта стратегия успешна для вирусов, так как ограничена количеством антигенов. Однако в случае большинства опухолей нет ог-

раничения в антигенах, которые могут быть мишенями иммунного ответа, что способствует направленности клинических подходов на индукцию системного иммунного ответа с помощью вакцин, индуцируя антиген-специфический Т-клеточный ответ. Большинство опухолевых антигенов, узнаваемых Т-клетками, еще не известны, но опухолевые клетки сами являются источником опухолевых антигенов. По этой причине большинство стратегий, тестированных в клинике, основано на цельноклеточных вакцинах, геномодифицированных различными цитокинами. В будущем молекулярное определение опухолеспецифических антигенов, узнаваемых активированными Т-клетками, будет способствовать развитию таргетно антиген-специфических противоопухолевых вакцин.

Многочисленные исследования как на лабораторных животных, так и у человека показали, что иммунная система может распознавать, а в некоторых случаях и разрушать опухолевые клетки. Иммунная система подразделяется на два основных типа: опосредованный антителами гуморальный В-клеточный ответ, регулирующийся клетками-помощниками Th1, и опосредованный Т-клеточный ответ, регулирующийся клетками-помощниками Th2. Т-клетки реагируют на фрагменты антигенов, связанные с интегральными мембранными протеидами, которые являются антигенами МНС, а В-клетки реагируют на интактные растворимые антигены. В отторжении чужеродных трансплантатов и опухоли основную роль играет клеточно-опосредованный иммунитет, ведущим компонентом которого являются Т-клетки. Т-лимфоциты могут узнавать опухолевые антигены только вместе с экспрессированными на клеточной поверхности «своими» молекулами главного комплекса гистосовместимости — MHC/HLA. Молекулы МНС подразделяются на два основных класса — молекулы I класса, выполняющие функцию рецепторов для $CD8^+$ лимфоцитов, и молекулы II класса, выполняющие функцию рецепторов для $CD4^+$-лимфоцитов. Функции CD8- и CD4-лимфоцитов частично перекрываются. Клетки $CD8^+$ иногда называют цитотоксическими Т-лимфоцитами, так как они могут осуществлять прямой лизис клеток-мишеней, выделяя литические гранулы и цитокины. Цитотоксическую активность в некоторых случаях проявляют и $CD4^+$-клетки, но их называют хелперными (клетки-помощники), поскольку они усиливают реакцию антител, активируя В-клетки, способствуют другим Т-клеточным реакциям, а также активируют иные эффекторные клетки.

Антиген представляют $CD4^+$-лимфоцитам антиген-презентирующие клетки в комплексе с антигенами МНС II класса. К антиген-презентирующим клеткам относятся моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, клетки Лангерганса и дендритные клетки. Дендритные клетки являются редкими, происходят из стволовых костномозговых предшественников и образуют клеточную сеть, вовлеченную в иммунологический надзор, захват и презентацию антигенов. В присутствии цитокинов они созревают от костномозговых предшественников до зрелых дендритных клеток.

Т-клетки человека, накапливающиеся в опухолевой массе, в некоторых случаях могут специфически лизировать аутологические опухолевые клетки

in vitro. Т-клетки способны специфически секретировать ИЛ-2, интерферон-гамма, фактор, стимулирующий гранулоцитарно-макрафагальные колонии, а также пролиферировать в ответ на стимуляцию аутологичными опухолевыми клетками. Противоопухолевые Т-клетки могут быть выращены в большом количестве *in vitro*, а затем адаптивно перенесены человеку для успешного подавления роста опухоли. С помощью методов молекулярного клонирования были идентифицированы опухолевые антигены, распознаваемые аутологичными Т-клетками человека. В совокупности все эти данные свидетельствуют о возможности развития Т-клеточного иммунного ответа, направленного против аутологичной опухоли.

Вакцинотерапия — это метод, основанный на использовании любого антигена или комплекса антигенов для модуляции иммунного ответа. Центральным событием в процессе Т-клеточной иммунной реакции против опухолевых клеток является стимуляция распознавания Т-клеточными рецепторами антигенных детерминант, избирательно экспрессированных на опухолевых клетках.

К эффективным противоопухолевым вакцинам, предназначенным для широкого клинического применения, предъявляют определенные требования. Они должны быть безопасны, нетоксичны, направлены против широкого спектра опухолей одного и того же гистологического типа, содержать антигены, стимулирующие защитные иммунные противоопухолевые реакции, сохранять свои свойства при воспроизводстве, быть стабильными при хранении и простыми в применении. Первый, и наиболее ответственный, этап в создании противоопухолевых вакцин состоит в подборе антигенов, которые будут использоваться при ее конструировании. Эти антигены должны обладать способностью стимулировать сильный иммунный ответ и быть экспрессированы на опухолевых клетках конкретного больного. При этом необходимо учитывать гетерогенность антигенного спектра опухоли.

Поскольку опухолеассоциированные антигены слабы, важным аспектом конструкции вакцин является разработка способов повышения их активности. Один из подходов в этом направлении — использование адъювантов.

Иммунные адъюванты — это вещества, которые усиливают иммунную реакцию на чужеродные или собственные опухолеассоциированные антигены. Классическими считаются адъюванты бактериального происхождения, такие как бациллы Кальмета—Жерена и *Carynebacterium parvum*, вещества, выделенные из бактериальной стенки, компоненты скелета клеточной стенки бактерий, мурамил-дипептид, липид А, димеколат тригалазы, эндотоксин или синтетические компоненты. Эти вещества в качестве адъювантов стимулируют активную неспецифическую иммунную реакцию, как гуморальную, так и клеточную. Эти реакции считаются неспецифическими, поскольку они не включают специфическое действие антигена или активацию опухолеспецифических Т-клеток, распознающих опухолеассоциированные или опухолеспецифические антигены. Их эффекты опосредуются вторичными сигналами, источником которых являются цитокины и лимфоки-

ны, неспецифически активирующие общую иммунную реакцию организма путем стимуляции макрофагов, естественных киллеров и Т-клеток. К адъювантам также относят цитокины и факторы роста, которые обладают иммуномодулирующими свойствами и при введении в больших дозах усиливают противоопухолевые реакции. Это некоторые интерфероны и гемопоэтические факторы роста (ГМ-КСФ и Г-КСФ). Лишь немногие из них действуют как иммуномодуляторы — это бацилла Кальмета—Жерена при раке мочевого пузыря, интерферон-альфа при ХМЛ и волосатоклеточном лейкозе, левамизол в комбинации с 5-фторурацилом при раке толстой и прямой кишки. Большинство адъювантов действует лишь в комбинации с другими биотерапевтическими препаратами.

Разработанные противоопухолевые вакцины и проведенные клинические исследования в мировой практике позволяют определять стратегические подходы создания и применения противоопухолевых вакцин. Молекулярная идентификация опухолевых антигенов человека и понимание того, что опухоль распознается иммунной системой самих пациентов, позволяет расширить генерацию вакцин: Т-клеточные эпитопы, карбогидратные гликопротеины и гликолипиды, антитело и антиидиотипические вакцины, плазмидные ДНК и рекомбинантные вирусные векторы, аллогенные или аутологичные цельноклеточные вакцины, дендритноклеточные, онколизатные или аутологичные шок протеин-пептидные комплексные вакцины. В свою очередь вакцины могут быть профилактическими или терапевтическими. Оба вида вакцин направлены против рака. Например, вакцина против папиломмы вируса человека, для молодых женщин, предотвращает инфекцию вируса папилломмы, который ассоциируется с раком шейки матки. Однако только около 20% человеческого вида рака ассоциируется с вирусами и может иметь профилактический эффект. Большинство видов опухолей является мультитаргетным заболеванием. В связи с этим довольно сложно разрабатывать профилактические вакцины против каждого индивидуального рака. Все противоопухолевые вакцины могут рассматриваться как терапевтические. Они стимулируют иммунную систему пациента для узнавания и удаления собственной опухоли после постановки диагноза, в то время как инфекционные вакцины направлены против чужеродных патогенов. Большинство таргетных раковых вакцин идентичны самим антигенам.

Стратегия противоопухолевой вакцинотерапии основана на индукции активировать иммунный ответ против опухоли. В свою очередь противоопухолевые вакцины неоднородны по происхождению, что имеет положительные и отрицательные стороны (табл. 5.2).

Вакцинотерапия рака началась с применения цельноклеточной вакцины. В первых исследованиях по активной специфической противоопухолевой терапии, проведенных на экспериментальных животных и на человеке в 70-е гг., в качестве иммуногена использовались исключительно цельные опухолевые клетки. Аутологичные цельные опухолевые клетки имеют практически все антигены, необходимые для создания вакцины. Однако терапевти-

ческий эффект при использовании цельноклеточных вакцин был редким и невоспроизводимым. Добавление микробных адъювантов повышало эффект цельноклеточных вакцин, например при меланоме до 10–20%. Цельноклеточные вакцины чаще всего применялись при меланоме, немелкоклеточном раке легкого и аденокарциноме толстого кишечника. В последние годы интерес к цельноклеточным вакцинам снова возрос, поскольку благодаря методам генной инженерии можно ввести в опухолевую клетку новые гены антигенов или гены цитокинов, повышающие их иммуногенность.

Более привлекательный подход к конструированию противоопухолевых вакцин — изготовление их из чистых антигенов. В клинических исследованиях изучали вакцины, приготовленные из ганглиозидов, рекомбинантных белков, иммуногенных пептидов, углеводов муцина или антиидиотипических МКА. Основные преимущества этого подхода в том, что очищенные вакцины легче характеризовать, воспроизводить, контролировать и регистрировать. Недостатком является сложность в подборе пациента для вакцинации.

Доклинические и клинические исследования противоопухолевых вакцин проводятся не только у взрослых, но и у детей, хотя этих исследований гораздо меньше. Главной концепцией биотерапии является удаление резидуальных опухолевых клеток посредством иммунной системы пациента, а также создание условий для более эффективного узнавания опухолевых антигенов, поэтому наиболее оптимальным считается применение вакцинации у детей с минимальной резидуальной болезнью. Описаны оптимистические результаты при терапии нейробластомы, острого лейкоза.

Дендритная вакцина. Большой интерес представляют собой вакцины на основе дендритных клеток, идентифицированных как наиболее сильные профессиональные антиген-презентирующие клетки, нагруженные лизатами, опухолевыделенной РНК, апоптотическими опухолевыми клетками. Дендритные клетки представляют лимфоцитам опухолеассоциированные антигены вместе с антигенами гистосовместимости. Современная технология позволяет получать большое количество функциональных дендритных клеток из периферической крови или костномозговых предшественников, культивируя их в течение недели в присутствии ИЛ-4, ГМ-КСФ и TNF-альфа и инкубируя их с опухолевым лизатом. Первые протоколы по клиническому испытанию дендритных вакцин были выполнены при В-клеточной лимфоме, меланоме, раке предстательной железы, почечно-клеточной карциноме, глиоме. В процессе вакцинации у большинства больных вырабатывался антиген-специфический иммунный ответ, и у 30% больных наблюдалась регрессия метастазов. Дендритные вакцины также довольно активно используются и в лечении злокачественных заболеваний детей. Caruso et al. и Jarnjak-Jankovic et al. показали, что дендритные клетки детей *in vitro* индуцируют Т-клеточную пролиферацию и выработку гамма-интерферона *in vitro*. Geiger et al. также использовали дендритноклеточную стратегию для иммунотерапии детей. Методом ELISpot было показано увеличение интерферона-γ реактивных Т-клеток, что позволило предположить наличие специфического противоопухолевого

Таблица 5.2. Виды противоопухолевых вакцин

Тип вакцин	Преимущества	Недостатки
Клеточная аллогенная	Простое приготовление и широкий спектр антигенов	Не относящиеся к опухоли «аллогенные» антигены; необходим адъювант
Клеточная аутологичная	Пациент-специфические, уникальные антигены	Индивиуальное приготовление; необходим адъювант
Аутологичный шок протеин	Пациент-специфические, уникальные антигены	Индивидуальное приготовление
Белковые или карбогидраты	Хорошо очищенные, безопасные и иммунногенные	Сложность продукта, необходим адъювант
Пептидные	Простое приготовление и безопасность	Единственный эпитоп, HLA-рестриктированный, необходим адъювант
Дендритные	Иммуногенные и с большим количеством эпитопов	Сложное производство и ограничена эпитопами и HLA-рестрикцией, при использовании пептидов
Рекомбинантные вирусные	Иммунногенные с многочисленными эпитопами	Нейтрализация иммунитета к вектору
ДНК	Простое приготовление, многочисленные эпитопы, иммунностимуляторная последовательность в векторе	Незначительное клиническое использование

ответа. Sarkar and Nuchtern подтвердили эту гипотезу. В преклиническом исследовании, проведенном S. Jarnjar-Jankovic по поводу нейробластомы высокого риска с дендритными клетками, нагруженными апоптотическими опухолевыми клетками или трансфицированными мРНК из клеточной линии нейробластомы HTB11 SK-N-SH, также зафиксирован Т-клеточный ответ. Это обнадеживает и позволяет разрабатывать стратегию индивидуальной противораковой вакцинотерапии в лечении нейробластомы. P. Hingorani, et al. развивают иммунотерапию дендритными клетками у детей с саркомой. Dohnal Am et al. подтвердили безопасность и индукцию клеточного ответа при проведении клинических исследований терапии дендритными клетками.

Вакцинация дендритными клетками лимфом вызывает противоопухолевый иммунитет и является безопасным и эффективным методом. Timmerman et al. продемонстрировали на примере модели мышиной лимфомы, что вакцинация дендритными клетками, пульсированными идиотипическим белком + гемоцианин, индуцирует иммунитет лучше, чем нативные дендритные клетки, обработанные только идиотипическим компонентом. А исследования терапии дендритными клетками, праймированными идиотипическим опухолевым белком, проведенные J.M. Timmerman et al.на 35 пациентах с фолликулярной лимфомой, показали, что среди 18 пациентов с резидуальной опухолью во время вакцинации у 4 (22%) была регрессия, а 16 из 23 пациентов (70%) не имели опухолевой прогрессии с медианой в 43 мес. после ХТ.

Генноинженерные вакцины — это способ лечения, при котором функционирующий ген вводится в соматические клетки больного с целью исправления врожденных генетических нарушений или для придания клеткам новых биологических качеств, которые позволяют добиться благоприятного

терапевтического эффекта. С этой целью используются гены фактора некроза опухоли, ИЛ-2, ИЛ-4, интерферона-гамма, гранулоцитарно-макрафагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), антигенов гистосовместимости. Агент, который используется в качестве молекулярного носителя одного гена или комплекса генов и служит для переноса в реципиентные клетки, называется вектором. Вектор может представлять собой просто фрагмент ДНК, или РНК, или молекулы, включенные в липосомы или вирусный вектор. Исследователи возлагают большие надежды на противоопухолевые вакцины, модифицированные геном ГМ-КСФ. Преинкубация презентирующих клеток с ГМ-КСФ повышает экспрессию антигенов HLA II класса и костимулирующих молекул, усиливая противоопухолевый иммунитет. При проведении клинических исследований необходимо помнить о возможном размножении вводимых опухолевых клеток. Наиболее доступным и надежным методом инактивации вакцины является облучение, которое позволило бы сделать невозможным их деление, но при этом сохранить метаболическую активность клетки в течение нескольких дней.

Идиотипическая вакцинация. Развитие противолимфомных вакцин в большей степени фокусируется на клональных опухолевых иммуноглобулинах. В ранних клинических исследованиях иммунизация клональным опухолевым иммуноглобулином (идиотипом), экспрессируемым на злокачественной В-клетке, ассоциируется с индукцией опухолеспецифического клеточного и гуморального иммунитета, молекулярной ремиссией и пролонгированной безрецидивной выживаемостью. Подход, основанный на использовании клонально выделяемого иммуноглобулино-идиотипического белка, имеет определенную эффективность. Вариабельные участки тяжелой и легких цепей опухолевых иммуноглобулинов содержат детерминанты, названные идиотипами (Ид), представляющие уникальные опухолевоспецифические антигены и являющиеся идеальной мишенью для активной специфической иммунотерапии. Идиотип, экспрессирумый на опухолевых клетках, отличается от идиотипа нормальных В-клеток. Таким образом, иммунный ответ, вызванный идиотипической вакциной, селективно убивает опухолевые клетки, оставляя нормальные В-клетки. Идиотипические детерминанты молекулы иммуноглобулина В-клеточного злокачественного образования отвечают требованиям, предъявляемым к опухолеспецифическому антигену. Активная иммунизация может вызывать гуморальный и клеточный иммунный ответы против опухолевых клеток-носителей уникального идиотипа, а также, индуцируя поликлональный и направленный против множества идиотипических детерминант молекулы ответ, может преодолеть проблему опухолевой гетерогенности.

Впервые эффективность идиотипической вакцины была показана Lynch и Eisen в 1970 г. Для усиления противоопухолевого иммунитета идиотипическая вакцина конъюгирована с гемоцианином лимфы улитки (ГЛУ). Первые пилотные исследования, проводимые Kwak et al. по изучению аутологичной идиотипической вакцины, конъюгированной с ГЛУ у пациентов,

находившихся в полной клинической ремиссии после стандартной ХТ, выявили индукцию гуморального и клеточного идиотипически-специфического иммунного ответа, ассоциированного с увеличением безрецидивной выживаемости больных. Далее на экспериментальных моделях мышиной лимфомы Kwak et al. показали, что ГМ-КСФ, выступающий в роли адъюванта, значительно увеличивает эффективность Ид-ГЛУ вакцинации, активируя $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки.

Клинические исследования M. Bendandi et al. идиотипической вакцины, конъюгированной с ГЛУ и ГМ-КСФ, показали, что у пациентов с минимальной резидуальной болезнью отмечается молекулярная ремиссия, а опухолеспецифические $CD8^+$Т-клетки, индуцированные данным видом вакцины, способны убивать опухолевые клетки.

Идиотипическая вакцинация безопасна и иммуногенна у пациентов с НХЛ. Иммунный ответ направлен против опухоли, но не против аутологичных нормальных В-клеток, поскольку идиотипическая детерминанта предположительно является действительно опухолеспецифическим антигеном. И гуморальный, и клеточный иммунные ответы связаны с клиническими ответами после идиотипической вакцинации. I и II фазы клинических исследований идиотипической вакцины продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с традиционными методами лечения у пациентов с фолликулярной лимфомой. Индукция противоопухолевых Т-клеточных ответов на идиотипическую вакцинацию после истощения В-клеток, вызванного ритуксимабом, предполагает, что идиотипические вакцины могут использоваться после применения одного ритуксимаба или совместно с ХТ. Сочетание ритуксимаба с идиотипической вакциной обеспечивает отличную комбинацию для лечения НХЛ. По сравнению с МКА вакцины предназначаются для различных антигенов опухоли и вызывают поликлональный противоопухолевый иммунитет в виде гуморального и клеточного ответа, минимизируя появление вариантов ускользания от иммунного надзора. Ввиду того, что средний возраст пациентов с диагнозом фолликулярной лимфомы составляет 60 лет, развитие таких нетоксичных иммунотерапевтических подходов является перспективным методом лечения.

Интересное сочетание представляет собой введение вакцины и МКА (ритуксимаб). Ритуксимаб вызывает удаление обоих нормальных и неопластических В-клеток, поэтому В-клеточный опосредованный ответ к идиотипической вакцине не похож на индукцию В-клеточного восстановления. Гуморальный и клеточный иммунитет могут содействовать эффективности Ид-вакцинации. Пилотные исследования Neelapu et al., проведенные на 26 пациентах, получавших 5- месячные циклы ИД-ГЛУ + ГМ-КСФ вакцин после индукции клинической ремиссии ритуксимабом и ХТ (EPOCH-R), показали эффективность сочетания данных препаратов.

Однако стратегия идиотипической вакцинации требует необходимости индивидуального создания белка для каждого пациента и ограничивается противоопухолевым ответом к единственному антигену. Поэтому разрабаты-

ваются и другие стратегические подходы. Наиболее интересными являются: 1) повышение антигенности и/или иммунногенности (ДНК-вакцинация, липосомальная вакцинация (легко воспроизводимы по сравнению с аутологичной идиотипической вакциной); вирусная вакцинация, вакцинация целыми опухолевыми клетками (способствуют развитию иммунитета против различных групп антигенов, экспрессируемых на опухолевой клетке)); 2) увеличение антигенной презентации (дендритная вакцинация); 3) увеличение противоопухолевой Т-клеточной функции (эффекторной фазы).

Таргетная терапия в виде МКА, непосредственно воздействующих на рецептор злокачественной В-клетки, антиген CD20, представляет также довольно эффективное направление.

Стратегии повышения противоопухолевой активности. Основной концепцией противоопухолевого иммунитета является Т-клеточный ответ. Однако несмотря на специфический ответ к опухолеассоциированным антигенам, регрессия опухоли не наступает, что обусловлено существованием различных механизмов преодоления опухолью иммуннологического надзора. Важную роль в индукции как аутотолерантности, так и толерантности к злокачественным клеткам играет популяция регуляторных (супрессорных) $CD4^+$ Т-клеток. Регуляторные $CD4^+$ Т-клетки разделяются на супрессорные клетки $CD25^+$ $CD4^+$ Treg и регуляторные Т-клетки. Элиминация или инактивация $CD25^+$ $CD4^+$ Treg вызывает развитие тяжелых аутоиммунных заболеваний, а также приводит к усилению иммунного ответа на аллоантигены и опухолевые клетки. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлено,что при большинстве злокачественных опухолей увеличивается популяция регуляторных Т-клеток до 12–41 %, сопровождая распространенную фазу заболевания. Особое значение исследование функции этой популяции клеток имеет при различных видах иммунотерапии опухолей. Отсутствие эффективного опухолеспецифического иммунного ответа связывают с дефицитом функции антиген-презентирующих клеток или толерантностью Т-клеток к ассоциированным с опухолью антигенам. $CD4^+CD25^+$-клетки снижают эффективность противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов, влияя в то же время на аутоиммунные реакции. Таким образом, удаление или нарушение активности Treg может приводить к торможению опухолевого роста. Подавление активности регуляторных Т-клеток и одновременная стимуляция противоопухолевых клеток-эффекторов является важным современным направлением в терапии рака.

Негативно влияют на Т-клеточные ответы такие структуры, как программированная клеточная гибель (PD-1), B7-H1, B7-H4. Понимание этих новых механизмов побудило нескольких исследователей выдвинуть гипотезу, что потенциал опухолевых вакцин может быть далее увеличен параллельным подавлением или блокированием периферических толерантных механизмов и/или супрессивных иммунорегуляторных путей. Эти данные позволили инициировать пилотные клинические испытания, в которых исполь-

зовали комбинацию иммунотерапевтических воздействий для лечения определенных опухолей, включая лимфому. Dannull et al. недавно продемонстрировали, что опосредованный вакциной противоопухолевый иммунитет значительно возрастал у пациентов, больных раком почки, после деплеции регуляторных Т-клеток при использовании Онтака (рекомбинантный конъюгант ИЛ-2 и токсина дифтерии и также одобренный для лечения кожных Т-клеточных лимфом) .

Использование вакцин — наиболее стандартный способ в активации иммунной системы. Раскрытие молекулярной идентификации антигенов и механизмов опухолевого иммунитета способствует развитию различных направлений вакцинотерапии. Это могут быть вакцины аутологичной, аллогенной природы; инженерные вакцины, экспрессирующие иммуностимуляторные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, гранулоцитарно-стимулирующий фактор или стимулирующие молекулы (B7.1, B7.2) и др.). Главной целью является увеличение $CD8^+$-цитотоксических Т-лимфоцитов, способных убивать опухолевые клетки через опухолеассоциированные антигены, рестректированные по антигену гистосовместимости I класса (HLA-I класса) или праймирования $CD4^+$ хелперных Т-клеток, играющих ключевую роль в контроле иммунного ответа. В настоящее время проведены сотни клинических исследований, однако несмотря на колоссальные достижения, перед учеными стоят вопросы, касающиеся как подбора субстрата (вид вакцины, количество опухолевых антигенов, антигенов гистосовместимости, трансфекция генами и др.) до комплексных вопросов проведения вакцинаций (совместно с ХТ, гормонотерапией, хирургией и т. д.). Дальнейшее усовершенствование опухолевых вакцин, вероятно, также потребует нарушения иммунорегуляторых путей, которые модулируют величину и продолжительность иммунного ответа. Решение этих вопросов позволит наиболее эффективно подходить к лечению злокачественных опухолевых заболеваний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Впервые интерес к использованию костного мозга в терапевтических целях появился во время Второй мировой войны, когда Rekers et al. в1939–1940 гг. в Нью-Йорке проводили эксперименты по внутривенному введению костного мозга здоровых собак собакам, подвергшимся облучению в 350 рентген. В то время исследователи не получили разницы ни в длительности цитопении, ни в выживаемости облученных животных, так как не имели представления о том, что для успешного приживления чужеродного костного мозга необходимо, как минимум, двукратное увеличение дозы облучения. Спустя

10 лет были опубликованы важнейшие с точки зрения понимания процесса трансплантации исследовательские работы по удачной пересадке клеток селезенки здоровых мышей (Jacobson et al., 1949) и клеток костного мозга (Lorenz et al., 1951) мышам, получившим летальную дозу облучения. В этих работах была доказана протективная роль клеток костного мозга, после чего постепенно пришло понимание того, что ТКМ может применяться для лечения таких состояний, как приобретенная аплазия костного мозга, лейкемия и др. Первая успешная ТКМ больному с терминальной стадией гемобластоза от здорового близнеца была произведена D. Thomas et al. в 1959 г. Также в конце 50-х гг. была впервые проведена трансплантация аутологичного замороженного костного мозга — аутотрансплантация. В 80-х – 90-х гг. на моделях опухолей человека активно изучалась зависимость индуцированной цитотоксичности и апоптоза от доз и экспозиции различных химиопрепаратов. Оказалось, что такие алкилирующие агенты, как мелфалан, тиотепа, нитрозомочевина обладают выраженным антипролиферативным потенциалом при минимальном увеличении концентрации их в крови. Эти и подобные препараты стали впоследствии применяться в режимах кондиционирования для максимальной эрадикации опухоли.

Таким образом, начиная с середины XX в. происходило формирование двух основных понятий, касающихся пересадки клеток костного мозга: аллогенная трансплантация — замена собственного костного мозга донорским, и аутологичная трансплантация — введение собственного костного мозга с целью преодоления потенциальной летальной гематологической токсичности ХТ/радиотерапии. Аутотрансплантация ГСК является лишь условием, дающим возможность проведения ВДХТ, и, по сути, неотделима от этого понятия.

В настоящее время ТГСК от доноров является родом профессиональной медицинской деятельности, распространенной по всему миру и объединяющей огромное количество специалистов. Самыми крупными международными профессиональными сообществами по трансплантации стволовых клеток на текущий момент являются:

- Европейская ассоциация по трансплантации крови и костного мозга (EBMT);
- Международный исследовательский центр в области трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR);
- Азиатская тихоокеанская организация по трансплантации крови и костного мозга (APBMT).

Кроме того, существует множество национальных групп, занимающихся ТГСК в различных развитых странах (Австрия, Чехия, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Испания, Швейцария, Турция, Великобритания, Австралия, Канада, Япония, Новая Зеландия, Северная Америка).

Процесс аллогенной трансплантации (костного мозга, периферических стволовых клеток (ПСК), пуповинной крови, различных клеточных субпопуляций) абсолютно невозможен без программы привлечения доноров. В мире процесс рекрутинга потенциальных добровольных доноров, их обследова-

ние, хранение информации, связанной с донорством, наблюдение за донорами в отдаленном периоде осуществляется Международной ассоциацией доноров костного мозга (WMDA). Данная организация постоянно обновляет стандарты и руководства по работе с добровольными донорами ГСК по всему миру. Для максимально быстрого поиска HLA-совместимых неродственных доноров для конкретных пациентов все донорские регистры пересылают данные по HLA-типированию в BMDW. С 1997 г в США функционирует Международная ассоциация NETCORD, занимающаяся сбором и хранением пуповинной крови как источника ГСК для трансплантации.

Участие России в работе указанных международных организаций, к сожалению, практически отсутствует; также отсутствует собственный федеральный донорский регистр. Процесс ТГСК сосредоточен лишь в нескольких крупных центрах Москвы и Санкт-Петербурга, что, естественно, даже близко не соответствует потребности в этой процедуре. Поиск HLA-совместимого неродственного донора для российских пациентов возможен в международных регистрах, но связан, как правило, с существенными временными и материальными затратами. Финансирование поиска и активации неродственных совместимых доноров ложится непосредственно на семьи пациентов и благотворителей. Все вышесказанное, наряду с малочисленностью детей в семьях России (очень малый процент трансплантаций от HLA-совместимых сиблингов) и невысоким уровнем жизни большинства пациентов, делает очень актуальной разработку протоколов частично-совместимой родственной ТГСК.

Восстановление кроветворения после пересадки ГСК возможно благодаря их способности к постоянному делению, самообновлению и созданию функционального потомства высоко специализированных клеток. Работа по изучению и выделению ГСК из костного мозга была начата в 1960-х гг. Till и McCulloch. В настоящее время в качестве источников ГСК для трансплантации используют костный мозг, периферическую кровь или пуповинную кровь. Иммунофенотипически ГСК выглядят следующим образом: Lin-CD34$^+$CD38-c-kit$^+$ CD133$^+$; они составляют ±0,1 % клеток костного мозга. Для нормального функционирования ГСК в течение жизни человека очень важно микроокружение этих клеток (у взрослого человека — остеобласты костных трабекул), которое обеспечивает различные рецептор-лигандные взаимодействия молекул адгезии, цитокинов и хемокинов, необходимые для самообновления стволовых клеток.

Увеличить процент ГСК в костном мозге и вызвать выброс их в периферическую кровь возможно благодаря применению колониестимулирующих факторов. Предварительная стимуляция доноров колониестимулирующих факторов необходима в случае использования для ТГСК периферической крови. Режимы стимуляции разработаны таким образом, чтобы сбор у донора осуществлялся на пике выброса ГСК в периферическую кровь. В отличие от эксфузии костного мозга, требующей стерильных условий и анестезии для донора (иногда наркоза), сбор ГСК из периферической крови осуществляется с помощью специальных сепараторов клеток крови через периферические

(чаще у взрослых) или центральные (чаще у детей) вены. Современные непрерывно-поточные сепараторы и разработанные методики по заполнению контура кровезамещающими растворами или эритроцитарной взвесью позволяют осуществлять сбор ГСК периферической крови даже у детей весом 10–12 кг. На практике наиболее быстрое восстановление кроветворения у пациентов происходит после трансплантации стимулированных колониестимулирующих факторов ГСК периферической крови и костного мозга, существенно медленнее — после пересадки нестимулированного костного мозга или образцов пуповинной крови. Выбор источника ГСК для трансплантации определяется в каждом конкретном случае такими факторами, как возраст и вес донора и реципиента, возможность проведения эксфузии костного мозга (в случае аутотрансплантаций у пациентов с опухолями костей таза или после облучения костей таза), опыт конкретных трансплантационных центров.

Аллогенная ТГСК и ВДХТ с ауто-ТГСК включены во множество современных протоколов лечения онкологических заболеваний; активно ТГСК внедряется в протоколы лечения неонкологических заболеваний (аутоиммунные заболевания, врожденные метаболические заболевания, AL амилоидоз). В Европе в настоящее время проводится около 10 000 аутотрансплантаций и 15 000 аллогенных трансплантаций в год. По данным 605 трансплантационных команд Европы, приведенным в табл. 5.3, можно приблизительно оценить, при каких заболеваниях применяется алло-ТГСК и ВДХТ с ауто-ТГСК.

Таким образом, роль аллогенной ТГСК наиболее важна при гемобластозах у взрослых и детей, особенно при генетических мутациях на уровне очень ранних гемопоэтических предшественников и дефектах микроокружения (миелодиспластический синдром/миелопролиферативное заболевание, миелодиспластический синдром/лимфопролиферативное заболевание, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз), когда применение ВДХТ невозможно и собственный костный мозг заменяется донорским. При солидных опухолях, лимфопролиферативных и неонкологичских заболеваниях цель лечения — убить патологический клон клеток; это достигается применением ВДХТ с последующей аутотрансплантацией предварительно заготовленных собственных ГСК (при отсутствии поражения или после санации костного мозга).

Показания к ТГСК классифицируются следующим образом: состояния, при которых ТГСК является «золотым стандартом» (алло-ТГСК при ОМЛ во второй ремиссии), опциональным методом лечения (алло-ТГСК при НХЛ), развивающимся методом (ауто-ТГСК при аутоиммунных заболеваниях), не рекомендуется (бластный криз при ХМЛ).

Процесс аллогенной ТГСК начинается с определения показаний, выбора донора и источника стволовых клеток. Донор может быть родственным и неродственным, полностью или частично HLA-совместимым. Стандартным источником ГСК для алло-ТГСК является родственный HLA-совместимый донор, альтернативными источниками — совместимые неродственные доноры, частично совместимые родственные и неродственные доноры, ГСК пуповинной крови. Хотя данные HLA-типирования классически являлись ключевым

Таблица 5.3. Количество и диагнозы пациентов, которым впервые проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, по данным 605 трансплантационных центров Европы, 2006 г.

Диагноз	алло-ТГСК	ВДХТ с ауто-ТГСК	Всего
Гемобластозы	6 784	1 179	7 963
Острый миелоидный лейкоз	3 020	811	3 831
1-я полная ремиссия	1 644	681	2 325
не 1-я полная ремиссия	1 376	130	1 506
Острый лимфобластный лейкоз	1 690	151	1 841
1-я полная ремиссия	920	96	1 016
не 1-я полная ремиссия	770	55	825
Хронический миелолейкоз	620	13	633
хроническая фаза	373	4	377
не 1-я хроническая фаза	247	9	256
Миелодиспластический синдром и вторичные острые лейкозы	866	38	904
Лимфопролиферативное Заболевание	294	9	303
Хронический лимфолейкоз	294	157	451
Лимфопролиферативные заболевания	1 597	12 572	14 169
Множественная миелома	489	5 938	6 427
Другие плазмоцитарные опухоли	15	252	267
ЛХ	260	1 770	2 030
НХЛ	833	4 612	5 445
Солидные опухоли	85	1 479	1 564
Нейробластома	25	332	357
Саркома мягких тканей	10	72	82
Эмбриональные опухоли	4	306	310
Рак молочной железы	15	134	149
СЮ	7	246	253
Рак почки	8	8	16
Меланома	2	0	2
Рак ободочной кишки	0	5	5
Другие солидные опухоли	14	376	390
Неонкологические заболевания	1 115	127	1 242
Апластическая анемия	390	0	390
Другие формы недостаточности костного мозга	116	0	116
Талассемии	208	3	211
Другие формы гемоглобинопатий	39	0	39
Иммунодефициты	258	3	261
Наследственные расстройства метаболизма	90	2	92
Аутоиммунные заболевания	14	119	133

критерием выбора донора и основным фактором исхода алло-ТГСК, в последнее время все чаще появляются работы, в которых показано превосходство результатов трансплантаций от альтернативных доноров для пациентов с онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза по показателю безрецидивной и бессобытийной выживаемости. Связано это с пониманием основной задачи аллогенной ТГСК — развития противоопухолево-

го эффекта донорских иммунокомпетентных клеток (эффект «трансплантат против опухоли»). Впервые указанный эффект был описан на животных в 1957 г. (Barnes и Loutid), а позже показан при успешном лечении рецидива ХМЛ после аллогенной ТГСК путем дополнительных трансфузий донорских лимфоцитов.

Итак, в настоящее время в отсутствие совместимого родственного донора выбор альтернативого источника ГСК осуществляется в индивидуальном порядке. Донор проходит стандартное обследование, включающее осмотр, общеклинические лабораторные и функциональные обследования, серологическое обследование на ВИЧ, сифилис, гепатиты, цитомегаловирусную инфекцию. Как только донор дает согласие на процедуру сбора ГСК и признается годным для донорства, пациента начинают готовить к трансплантации. Режимы кондиционирования — это схемы химио-, лучевой, иммунотерапии, проводимые реципиентам перед пересадкой ГСК; основные задачи проводимых режимов кондиционирования: создание подходящей ниши для приживления пересаживаемых клеток, иммуносупрессия для предотвращения отторжения трансплантата и эрадикация остаточной болезни. Основное разделение режимов кондиционирования перед аллогенной трансплантацией проводится по принципу миелотоксичности: миелоаблативные режимы и немиелоаблативные режимы. Основные различия между режимами представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4. Характеристика режимов кондиционирования

Режим	Пример	Восстановление кроветворения без поддержки ГСК	Токсичность	Необходимость трансфузии донорских лимфоцитов
Миелоаблативный	–CY (120)/TBI (5,5) –Flu/TBI/CY –BU (14–16)/CY (120–200)	Нет	Высокая	Редко
РСИ				
средний	–Flu/Mel (140) или BU(8) ± ATG –Flu/Mel (140)	После длительной аплазии костного мозга	Средняя	Редко
малый	–Flu/CY (2) –TBI (200) +/– Flu	Происходит в течение 1-го мес.	Низкая	Часто

CY(120–200) — циклофосфамид 120–200 мг/кг; CY(2) — циклофосфамид 2 000 мг/м2 TBI (5,5) — тотальное облучение тела 5,5 Гр; Flu — флюдарабин; BU(8) — бусульфан 8 мг/кг; Mel(140) — мелфалан 140 мг/м2; ATG — антитимоцитарный глобулин

Как видно из табл. 5.4, истинно немиелоаблативный режим (малый) полностью не подавляет собственный гемопоэз реципиента, лишь обеспечивает иммуносупрессию, достаточную для постепенного полного или частичного приживления донорских ГСК. В случае неприживления трансплантата собственное кроветворение, как правило, восстанавливается в течение месяца. Режим со сниженной интенсивностью, занимая промежуточную позицию между миелоаблативным и истинно немиелоаблативным режимом, обеспечивает иммуносупрессию, как правило, достаточную для полного быстрого приживления донорских ГСК. В случае неприживления трансплантата у па-

циента наблюдается длительная аплазия костного мозга. Обычно в состав режима кондиционирования входят миелотоксические агенты (бусульфан, мелфалан, нитрозомочевина) и химиопрепараты с иммуноаблативной направленностью (флюдарабин, циклофосфамид). В случае проведения ТГСК из альтернативных источников добавляется антитимоцитарный глобулин для профилактики иммунологического отторжения трансплантата. Снижение интенсивности режимов кондиционирования позволяет расширить показания к аллогенной ТГСК у больных с инфекционной и органной патологией, при проведении повторных трансплантаций, т. е. в тех случаях, когда проведение стандартных миелоаблативных режимов связано с высоким процентом трансплантационной летальности. В педиатрической практике использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью позволяет надеяться на уменьшение отдаленных последствий ХТ, таких как замедление роста, катаракта, дисфункции эндокринных желез, нарушения фертильности вплоть до стерильности. Выбор режима кондиционирования производится согласно протоколам, имеющимся в конкретном трансплантационном центре, для различных заболеваний.

За время проведения пациенту режима кондиционирования происходит стимуляция кроветворения у донора. В день трансплантации у донора производится сбор ГСК, после чего материал переливается реципиенту в центральную вену. Существует несколько способов «очистки» трансплантата от находящихся в нем зрелых Т-лимфоцитов, отвечающих за развитие у пациента в посттрансплантационном периоде РТПХ: функциональная деплеция, иммуно-магнитная $CD3^+CD19^+$-деплеция, иммуно-магнитная $CD34^+CD133^+$-селекция. Последние 2 метода производятся на специальных колонках. На практике показано, что пороговым значением для развития РТПХ является $0{,}5–1 \times 10^5$ $CD3^+$ кл./кг веса реципиента. При трансплантации дозы Т-клеток, меньшей пороговой, практически отпадает необходимость профилактики острой РТПХ. Частичное удаление иммунокомпетентных клеток из трансплантата имеет и свои отрицательные стороны: замедленное восстановление иммунитета и, как следствие, увеличение частоты и тяжести инфекций, повышение вероятности недостаточности трансплантата, отторжения трансплантата и рецидивов заболеваний. Данные факты, наряду с развитием эффективных механизмов профилактики острой РТПХ, заставляют многих исследователей в последнее время отказываться от недифференцированной деплеции иммунокомпетентных клеток.

Ранним посттрансплантационным периодом условно назван период первых 100 дней после ТГСК. В это время в идеале происходит установление донорского кроветворения; для пациента это самый критичный период трансплантации, когда он переживает органную токсичность режима кондиционирования, инфекционные осложнения во время аплазии костного мозга, развитие острой РТПХ (если происходит), проблемы, связанные со стремительным восстановлением («синдром приживления трансплантата», «engraftment syndrome»), или, наоборот, с недостаточностью трансплантата или иммунологическим оттор-

жением, специфические для трансплантационных пациентов осложнения (вено-окклюзионная болезнь печени, идиопатическая пневмония, диффузный альвеолярный геморраж, синдром капиллярной утечки, синдром полиорганной недостаточности). Поэтому еще до снижения лейкоцитов пациенты начинают получать целый комплекс профилактических мероприятий: деконтаминацию кишечника, медикаментозную профилактику грибковых и вирусных инфекций, вено-окклюзионной болезни печени, санацию полости рта. Назначение антибиотиков производится согласно алгоритму, принятому в центре, для пациентов в состоянии фебрильной нейтропении. Профилактика острой РТПХ начинается со дня, предшествующего трансплантации, и включает, как правило, комбинацию ингибитора кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) и низких доз метотрексата.

После стойкого восстановления кроветворения начинается мониторинг посттрансплантационного химеризма, т. е. соотношения элементов донорского и собственного кроветворения у реципиента. Существуют термины: полный донорский химеризм (т. е. 100% ядерных клеток крови реципиента имеют происхождение из костного мозга донора) и смешанный химеризм (одновременное присутствие у реципиента элементов собственного и донорского кроветворения). Химеризм оценивается с помощью ПЦР-методики, выявляющей специфические ДНК-последовательности (различные у донора и реципиента) — VNTR (локусы с варьирующим числом тандемных повторов) и STR (локусы с короткими тандемными повторами). Чувствительность метода составляет 1×10^5. Анализ химеризма в режиме реального времени помогает вовремя определить начавшееся отторжение трансплантата и принять меры к сдвигу химеризма в сторону донорского.

РТПХ является одним из основных осложнений аллогенной трансплантации, связанных с действием иммунокомпетентных клеток донора, содержащихся в трансплантате, на органы и ткани реципиента. РТПХ может иметь 2 клинических типа течения: острое и хроническое. У некоторых пациентов клинические признаки острой и хронической РТПХ могут развиваться одновременно («overlap syndrome»). В табл. 5.5 представлена современная клас-

Таблица 5.5. Классификация реакций «трансплантат против хозяина» Национального института здоровья США

Категория РТПХ	Время возникновения (после ТГСК)	Наличие свойств острой РТПХ	Наличие свойств хронической РТПХ
Острая РТПХ			
Классическая	≤ 1 дня + 100	Есть	Нет
Персистирующая/ рецидивирующая/ поздно возникшая	> 1 дня + 100	Есть	Нет
Хроническая РТПХ			
Классическая	Неважно	Нет	Есть
«Overlap syndrome»	Неважно	Есть	Есть

сификация РТПХ, предложенная на Согласительной конференции Национального института здоровья США.

Основными органами-мишенями, по которым осуществляется градация острой РТПХ, являются кожа, кишечник и печень. Вовлекаются в процесс также эпителий конъюнктив, мочевого пузыря, трахеобронхиального дерева, экзокринные железы. Реже могут поражаться и другие органы и системы с возникновением миокардита, полисерозита, пульмонита, орхита, энцефалита и т. п.

В табл. 5.6 представлены данные EBMT WP-PD (Рабочая группа по детским заболеваниям в рамках EBMT) и IBFM SG-BMT (Международная группа исследователей по ТКМ в рамках BFM) по применению схем лечения острой РТПХ, основанных на классификации по степени тяжести состояния больного.

Таблица 5.6. Основные схемы лечения острой реакции «трансплантат против хозяина»

Степень острой РТПХ	Тип донора	Режим терапии
I	Полностью HLA-совместимый	циклоспорин А (100–150 нг/мл) *
	Частично HLA-совместимый	циклоспорин А (100–150 нг/мл) + преднизолон 2 мг/кг/сут.
II	Все	циклоспорин А (100–150 нг/мл) + преднизолон 2 мг/кг/сут.
III/IV	Все	циклоспорин А (150–250 нг/мл) + преднизолон 2 мг/кг/сут. или 5 мг/кг/сут.
	Препараты второй линии	ATG МКА MMF экстракорпоральный фотоферез (при острой РТПХ печени IV степени) октреотид (при острой кишечной РТПХ IV степени)

* Целевая терапевтическая концентрация препарата в крови; MMF — мофетил микофенолат; ATG — антитимоцитарный глобулин.

Развитие хронической РТПХ может происходить путем прогрессирования острой РТПХ и трансформации ее в хроническую, а может возникать *de novo*. В отличие от острой РТПХ хроническая РТПХ имеет множество манифестаций и может поражать большое разнообразие органов и систем. Наиболее часто клиническими признаками хронической РТПХ являются лихеноидные изменения, сухость, склероз кожи, ротовой полости (ксеростомия), глаз (ксерофтальмия), влагалища, пищевода, печени, легких (облитерирующий бронхиолит), фасциит, поражение серозных оболочек и, реже, почек (по типу нефротического синдрома). В целом, для хронической РТПХ в отличие от острой наиболее характерными являются склеротические изменения органов. Терапия хронической РТПХ включает применение лекарственных средств местного и системного действия. Разнообразие средств местного применения включает: растворы с дексаметазоном для полоскания полости рта, контактные линзы для больных с синдромом «сухого глаза», топические

препараты стероидов и такролимуса для наружного применения. При распространенных или локализованных прогрессивно ухудшающихся формах хронической РТПХ необходимо применение средств системного действия. В лечении хронической РТПХ основными препаратами остаются стероидные гормоны, обычно назначаемые первично в дозе 1 мг/кг/сут. В случае резистентного к стероидам течения хронической РТПХ необходимо назначение терапии второй линии (микофенолат мофетил, сиролимус, такролимус, талидомид, делагил, пентостатин, ритуксимаб, экстракорпоральный фотоферез). Назначение того или иного лечения зависит от опыта и возможностей конкретного трансплантационного центра.

Очень важным событием после трансплантации является момент выписки пациента из стационара для наблюдения по месту жительства. Если говорить о детях, на этом этапе выживаемость детей-реципиентов аллогенных ГСК во многом зависит от умения родителей (родственников) и врачей обращать внимание на изменения состояния ребенка, способности и желания контактировать с трансплантационным центром при возникновении вопросов и проблем, а также от своевременного обеспечения на местах жизненно необходимыми препаратами (иммуносупрессивными, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, иммуноглобулинами и др.). Врачи, лечащие реципиента аллогеных ГСК на местах, должны быть осведомлены о первых признаках обострения РТПХ (появление сыпи и зуда кожи, учащение и послабление стула, повышение эозинофилии в периферической крови, увеличение печеночных трансаминаз). Кроме того, следует помнить том, что пациенты после аллогенной ТГСК, особенно получающие иммуносупрессивные препараты, находятся в постоянном клеточно-гуморальном иммунодефиците (1–2 года после полной отмены иммуносупрессии), и, следовательно, более других подвержены различного рода инфекциям, которые могут принимать у них угрожающе стремительное течение. Подобно пациентам с другими видами иммунодефицитов, у пациентов после аллогенной ТГСК даже в позднем посттрансплантационном периоде (> 100 дней) встречаются такие специфические состояния, как пневмококковые и пневмоцистные пневмонии, кандидоз слизистых, аспергиллез легких, придаточных пазух носа, цитомегаловирусная инфекция (с поражением легких, печени, кишечника, слизистой мочевого пузыря), герпес-зостер, криптококковый менингит и т. п. При подозрении на инвазивную инфекцию такие пациенты должны быть госпитализированы в изолированную палату, пристально обследованы; антимикробное лечение по современным алгоритмам должно быть начато незамедлительно.

Чаще других в отдаленном периоде (1–5 лет) аллогенной ТГСК дети нуждаются в наблюдении следующих специалистов: эндокринолог (контроль за состоянием щитовидной железы, кальциево-фосфорным обменом, половым созреванием, ростом), офтальмолог (РТПХ глаз), ортопед (остеопении, асептические некрозы костей), педиатр (наблюдение за общим состоянием, выявление проблем, своевременная вакцинация по специальному календарю). Понимание этими специалистами основных аспектов аллогенной ТГСК может

способствовать улучшению качества жизни данных пациентов и увеличению бессобытийной выживаемости.

У детей ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК является, как правило, консолидирующим этапом лечения онкологических заболеваний, чувствительных к ХТ. Обычно ВДХТ включается в протоколы лечения опухолей неблагоприятного прогноза (высокого риска). Современные представления о роли ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении онкологических заболеваний у детей отражены в табл. 5.7.

Таблица 5.7. Роль высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с онкологическими заболеваниями

Заболевание	Роль ВДХТ с ауто-ТГСК
Неходжкинские лимфомы	Опционально в ремиссии 1 (высокий риск) или в ремиссии 2
Болезнь Ходжкина	Стандарт при ремиссии 2
Саркома Юинга	Стандарт в группе высокого риска, а также при локальных рецидивах
Саркомы мягких тканей (не рабдо)	Роль изучается, мало сравнительных исследований. Имеются данные о превосходстве ВДХТ над стандартной ХТ
Рабдомиосаркома	Как правило, не применяется
Нейробластома	Стандарт в группе высокого риска
Ретинобластома	Стандарт при местнораспространенных (в ЦНС) стадиях, «трилатеральной ретинобластоме», диссеминированной опухоли (в случае хорошего ответа на ПХТ)
Опухоль Вилмса	В целом не рекомендуется, опционально для определенных групп рецидивных пациентов
Остеосаркома	В целом не рекомендуется
Герминогенные опухоли	В целом не рекомендуется
Опухоли ЦНС	Стандарт при поздних (> 1 г) рецидивах медуллобластомы/ПНЭО ЦНС; опционно при первичных медуллобластомах/ПНЭО ЦНС у маленьких детей (когда ЛТ противопоказана); первичные и рецидивные АТРО; рецидивы герминогенных опухолей ЦНС

Сбор ГСК производится на ранних этапах лечения при условии очистки костного мозга от опухоли (в случае первичного поражения) либо из задних гребней подвздошных костей (10–15 мл костного мозга/кг массы тела реципиента), либо из периферической крови после предшествующей стимуляции Г-КСФ. Минимальная доза $CD34^+$, достаточная для нормального восстановления лейкоцитов, составляет 2×10^6/кг массы реципиента; оптимальной дозой для быстрого восстановления лейкоцитов и тромбоцитов является $CD\ 34^+$ $5–6 \times 10^6$/кг. Сборы ПСК можно производить повторно до получения необходимого количества ГСК. Существуют методики исследования и очистки трансплантата от опухолевых клеток.

После сбора производится криоконсервация трансплантата по разработанным в каждом конкретном криобанке методикам до момента готовности пациента к аутотрансплантации. В день трансплантации материал быстро размораживается на водяной бане (37–38 °С) и быстро переливается пациенту в центральную вену. Побочные явления после введения клеток (гемогло-

бинурия, тошнота, боли в животе и др.) связаны с присутствием в материале криоконсерванта (высокоочищенный диметилсульфоксид) и индивидуальной чувствительностью к нему пациента.

Средняя длительность аплазии костного мозга у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК составляет 12–16 дней в зависимости от клеточности переливаемого материала. Отстрочить приживление может присоединение вирусных инфекций (CMV, *Parvovirus*, *Varicella zoster virus*, *Adenovirus* и др.). В целом, тяжесть состояния пациентов после ВДХТ зависит от развития органной токсичности и присоединения инфекций. Высокодозная ХТ с ауто-ТГСК, так же как и аллогенная ТГСК, должна проводиться в отдельном подразделении специализированного центра с высокой степенью изоляции пациентов (отдельные боксы с HEPA-фильтрами, желательно с ламинарным потоком воздуха).

Аллогенная ТГСК и ВДХТ с ауто-ТГСК в настоящее время являются рутинными процедурами, позволяющими существенно повышать выживаемость пациентов с целым рядом онкологических и неонкологических заболеваний. Новые разработки в вопросах ТГСК заключаются в основном в более четком вычленении групп пациентов, нуждающихся в данном методе лечения, усовершенствовании протоколов сопроводительной терапии после аллогенных трансплантаций. Для России крайне важным является повышение знаний о ТГСК, ее необходимости и последствиях среди врачей в регионах.

Наряду с постройкой новых трансплантационных центров, создание собственного банка ГСК, расширение лабораторной базы (с возможностью рутинного проведения молекулярно-генетических, фармакокинетических и других исследований) позволит обеспечить существенно большее количество пациентов необходимым им лечением (ТГСК) и снизить затраты на поиск донора и оплату трансплантации за рубежом.

Современные способы внутривенного введения противоопухолевых препаратов

Важнейшим и наиболее продолжительным методом лечения онкологических заболеваний у детей является химиотерапевтический. Повышение его эффективности связано со значительным развитием фармакологии за последние два десятилетия, а также с увеличением доз препаратов, многократности курсов лечения и строгим соблюдением интервалов между ними.

Внутривенный способ введения химиопрепаратов является основным при всех онкологических заболеваниях. Даже если онкологический больной получает противоопухолевую терапию посредством других способов введения (внутрь, в полости тела и т. д.), ему часто требуются внутривенные инфузии

поддерживающей терапии и многократные диагностические заборы венозной крови для контроля и отслеживания динамики заболевания.

Современные возможности и проблемы внутривенных сосудистых введений у онкологических больных активно обсуждаются на всемирном конгрессе, посвященном сосудистому доступу, World Congress of Vascular Access (WoCoVA), впервые прошедшем в г. Амстердаме в 2010 г.

К сожалению, довольно часто основным венозным доступом для инфузионного введения и забора диагностических проб у детей с онкологическими заболеваниями остается периферическая вена. В связи с высокой вероятностью травмы противоположной венозной стенки в настоящее время практически отказались от введения химиопрепаратов через иглу и инфузии производят через катетеры различного диаметра и конструкций, соответствующих возрастным и анатомическим особенностям маленького пациента. Катетер, размещенный на игле, помещается в вену посредством ее подкожной пункции. Перед пункцией периферических вен используют венозный жгут, который увеличивает их наполнение и диаметр. Критерием успешной пункции является ретроградный ток крови. Обычно катетеризацию периферической вены у ребенка выполняет опытная процедурная медицинская сестра. Несмотря на это, у детей с онкологическими заболеваниями пункция периферической вены часто сопровождается длительным поиском и неудачами. Продолжительная пункция очень болезненна и вызывает сильную психологическую травму, а применение поверхностных кожных анестетиков в виде мазей и спреев по экономическим причинам часто ограничено. За рубежом для облегчения поиска подкожных вен разработаны специальные приборы, основанные на применении ультразвуковых и световых волн красного и инфракрасного диапазона. Так, подсвечивание места пункции красным светом с помощью несложного устройства улучшает контрастность подкожных вен, а их наблюдение через специальный электронный оптический преобразователь в инфракрасном световом диапазоне позволяет четко идентифицировать и пунктировать подкожные вены. Наиболее доступным методом идентификации вен является ультразвуковой метод. Ценность этого метода заключается в том, что с его помощью можно находить не только поверхностные, но и глубокие вены. Сейчас разработано большое количество ультразвуковых аппаратов специально для поиска и пункции подкожных и глубоких сосудов. Опыт показывает, что в некоторых случаях для этих целей могут вполне подойти стандартные диагностические ультразвуковые аппараты с высокочастотными датчиками, распространенные во многих клиниках РФ.

Пункция периферической вены всегда сопровождается ее повреждением и соответственно активацией факторов тромбообразования. Пребывание катетера в относительно тонкой подкожной вене снижает или останавливает и так невысокую скорость кровотока в сосуде. Короткое расстояние между кожей и просветом вены и подвижность катетера способствуют быстрому проникновению бактерий с поверхности кожи в кровоток (рис. 5.16). Все это создает условия для возникновения тромбофлебита и инфицирования. По этим



Рис. 5.16. Расположение катетера в периферической вене

причинам время пребывания периферического катетера в вене у ребенка не должно превышать нескольких часов.

Кроме того, введение противоопухолевых химиопрепаратов в периферическую вену часто сопряжено с раздражением сосудистой стенки, флебитами/флеботромбозами и некрозом тканей при экстравазации ряда лекарственных средств. Это существенно снижает качество жизни пациента и нарушает сроки начала очередного этапа лечения, что в конечном итоге уменьшает его эффективность.

Экстравазация — попадание противоопухолевого препарата за пределы сосуда — может проявляться временной локальной воспалительной реакцией или химическим целлюлитом различной степени выраженности. Тяжесть поражения тканей зависит от вида противоопухолевого препарата, его концентрации и объема. Наиболее тяжело текущие химические целлюлиты проявляются обширными некрозами и последующим гнойным расплавлением подкожной клетчатки с вовлечением кожи и подлежащих фасций и мышц. Особенно часто к химическом целлюлиту приводит экстравазация доксорубицина, дактиномицина, йонделиса и многих других препаратов. Такие реакции нередко сопровождаются гнойными процессами и требуют хирургического вмешательства — некроэктомии, длительного местного лечения и реабилитации больных. Присутствие хронического гнойно-воспалительного очага является фактором риска развития септических и иммунодефицитных состояний, вынуждает прерывать ХТ, увеличивает стоимость лечения и в целом ухудшает прогноз.

Флебит — воспалительная реакция эндотелия стенки вены на раздражающее действие противоопухолевых препаратов, встречается не реже экстравазации. Клинически проявляется болезненностью, припухлостью, покраснением кожи по ходу вены. В исходе стенка вены склерозируется, утолщается вплоть до полной облитерации просвета сосуда. Флебит и экстравазация вызывают необратимые косметические дефекты.

Таким образом, периферические вены в силу их малого диаметра, низкой скорости кровотока, короткого пути для бактерий с контаминированной поверхности кожи, высокой вероятности химического тромбофлебита и экстравазации, недопустимы для длительных инфузий и неоднократных введений химиотерапевтических препаратов.

Применение центрального венозного доступа позволяет избежать большинства указанных выше проблем и обеспечить непрерывность запланированных курсов лечения с максимальным удобством для больного ребенка, его родителей и медицинского персонала.

Введение противоопухолевых препаратов в центральные вены имеет ряд преимуществ. Оптимальным местом установки дистального конца центрального катетера является верхняя полая вена. Большой объемный кровоток в ней позволяет мгновенно перемешивать препарат с кровью, сильно снижая концентрацию и раздражающее действие на венозную стенку. Позиционирование катетера в одной из центральных вен (яремной, подключичной и даже плечеголовной) может со временем также вызвать их тромбоз. В то же время слишком глубокая установка катетера приводит к его проникновению в камеры сердца, что способствует появлению аритмии. Использование для целей инфузионной терапии нижней полой вены посредством доступа через бедренные вены может выполняться только в исключительных случаях, когда возможные доступы в верхнюю полую вену исчерпаны. Это связано с тем, что у онкологических больных с известной склонностью к тромбофилии пребывание катетера в бедренной вене представляет фактор высокого риска, провоцирующий возникновение тромбозов и фатальных тромбоэмболий. Более того, центральный венозный катетер, установленный в нижнюю полую вену, выходит на поверхность в паховой области, очень подвижен, что способствует проникновению кожной флоры в кровоток, и крайне неудобен при работе и уходе, как для больного, так и для врача.

Существует несколько методик создания центрального венозного доступа, выбор которых зависит от задач, стоящих перед врачом. Делая этот выбор, следует помнить, что неоднократные пункции и катетеризации центральных вен в целях проведения ХТ, поддерживающего лечения, парентерального питания и диагностических тестов снижают качество жизни, связаны с риском инфекционных и тромботических осложнений, опасностью воздушной эмболии. Подобные инвазивные вмешательства в педиатрической практике проводятся с применением неоднократной общей анестезии, которая сама по себе уже представляет немалый риск, дополнительные временные и экономические затраты.

Поскольку у детей любая катетеризация центральных вен является полноценной операцией, ей должна предшествовать премедикация и обследование.

Обязательным являются следующие исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение электролитов крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография грудной полости. Не следует пренебрегать последним обследованием, поскольку оно важно по нескольким причинам: позволяет выявить клинически не проявляющийся пневмоторакс, не связанный с катетеризацией центральных вен, и выявить возможные инфильтративные и очаговые изменения в легких, которые могут повлиять на ход анестезии. При наличии таких изменений врачу следует вы-

брать для пункции вены именно скомпромитированной стороны, чтобы избежать травмы интактного легкого при пункции.

Абсолютных противопоказаний к обеспечению пациента центральной венозной системой нет. Относительными же являются панцитопения (особенно тромбоцитопения), декомпенсация систем и органов организма, препятствующая проведению общей анестезии, если она необходима, а также отказ пациента или его законного представителя от центральной венозной системы.

Возможные варианты центрального венозного доступа. Центральный катетер, вводимый через поверхностную вену плеча или предплечья в верхнюю полую вену (PICC — Peripherally Inserted Central Line Catheter) целесообразно устанавливать в том случае, когда предполагаемое лечение не превышает 3 мес. Техника установки такого катетера проста, доступна даже подготовленному среднему медицинскому персоналу (под наблюдением врача) и известна достаточно давно. Использование длинного, малоподвижного катетера защищает стенку периферической вены от химического повреждения препаратами и уменьшает риск проникновения кожной инфекции в кровоток. Для установки PICC одну из крупных подкожных вен верхней конечности пунктируют иглой с интродьюсером, через который вводится длинный катетер, кончик которого должен достигнуть верхней полой вены над местом входа в правое предсердие (рис. 5.17). Необходимую длину катетера отмеряют предварительно, используя внешние анатомические ориентиры (от места пункции периферической вены до пересечения правого края грудины с III межреберьем). Отсутствие контакта химиопрепарата с венозной стенкой в периферической вене не исключает венозного тромбоза в результате механического раздражения вены катетером, хотя сводит вероятность его появление к минимуму. Преимуществом же этого метода является его простота и отсутствие необходимости применения для этого общей анестезии.

При использовании этой технологии больные не подвержены таким осложнениям, как гемопневмоторакс, повреждение крупных артерий и крупных шейно-плечевых нервных стволов. Однако остается вероятность миграции катетера в полости сердца или противоположные вены с развитием тяжелых нарушений ритма и тромбозов. По этой причине позиционирование дистального конца PICC в верхней полой вене необходимо производить с использованием технологии для стандартных центральных катетеров.

Лечение онкологических заболеваний у детей может продолжаться многие месяцы и даже годы, по этой причине описанные выше системы с установкой через



Рис. 5.17. Схема расположения PICC

периферические вены не обеспечивают надежного постоянного венозного доступа. Поэтому более широкое распространение находят другие методы, при которых катетер в верхнюю полую вену вводят через подключичную, внутреннюю или наружную яремные вены.

Наиболее часто центральный катетер вводится в верхнюю полую вену через подключичную и несколько реже через внутреннюю яремную вены. Еще реже для этих целей используется наружная яремная вена, поскольку для этого требуется ее венесекция. Неоспоримым преимуществом последнего метода является отсутствие риска развития грозных осложнений, возможных при венепункции. Техника установки центрального катетера известна давно и широко применяется в анестезиологической практике, однако требует специальных навыков, опыта и знания топографической анатомии. Пункцию подключичной вены можно выполнять нижеключичными и вышеключичными доступами из различных точек. Первый способ был предложен еще в 1952 г. французским педиатром R. Aubaniac и получил наиболее широкое распространение. Вкол делается на границе внутренней и средней трети ключицы и на 1–2 см ниже нее. Также возможен вкол в точке N. Giles — на 2 см кнаружи от грудины и на 1 см ниже ключицы. Точка W.W. Morgan — медиальнее точеи Aubaniac, непосредственно у нижнего края ключицы. Точка J.N. Wilson — на 1 см ниже середины ключицы. Точка J.J. Tofield — латеральнее середины ключицы и на 1 см книзу от ее нижнего края. В 1965 г. австралийский врач D. Yoffa предложил вышеключичный доступ из точки, которая находится в вершине угла между латеральным краем грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и верхним краем ключицы. Кроме различных способов катетеризации подключичным доступом в литературе описано много вариантов катетеризации верхней полой вены через яремные вены. Внедрение ультразвуковой техники выявило значительную вариабельность в анатомии венозных сосудов даже у детей одного возраста и позволило производить разметку и пункцию под визуальным контролем.

Перед установкой центрального венозного катетера больного укладывают на спину, желательно под лопатки поместить небольшой валик. Голова должна быть ротирована в сторону, противоположную пункции. Верхние конечности помещают вдоль тела, при этом ладони укладываются под ягодицы, нижние конечности приподняты. Положение с приподнятыми нижними конечностями (Тренделенбурга) облегчает пункцию центральной вены и уменьшает риск воздушной эмболии за счет венозного полнокровия шеи и верхней части туловища, особенно у больных с гиповолемией. Следует помнить, что даже незначительное количество воздуха, попавшего в вену, может быть фатальным в результате воздушной эмболии мозговых сосудов в случае дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Перед пункцией шею и подключичные области тщательно осматривают и пальпируют. Выбор стороны и места пункции проводят с учетом клинической ситуации, состояния кожных покровов, пожеланий пациента и опыта врача. В месте

предполагаемой пункции не должно быть воспалительных явлений, выраженных метастатических и рубцовых изменений.

При всех катетеризациях центральных вен обязательно использование стерильных перчаток и материалов, хирургической маски и соблюдение всех правил асептики и антисептики.

Выбрав в качестве места вкола одну из точек доступа, пункционную иглу продвигают по направлению к вырезке грудины, причем срез острия иглы должен быть направлен от головы, чтобы снизить вероятность миграции катетера в вены шеи. Врач же при этом одновременно совершает аспирационные движения поршнем шприца и периодически промывает просвет иглы. Движение иглы производят только продольно в одном направлении. Изменение направления движения иглы на радиальное в тканях недопустимо по двум причинам: радиальные движения иглы могут привести к продольным порезам вены, артерии, легкого и т. д., что может вызвать более тяжелые осложнения с худшим прогнозом, а также привести к образованию извитого канала, что делает затруднительным или невозможным последующую установку катетера. Успешная пункция центральной вены подтверждается беспрепятственным поступлением венозной крови в шприц. Далее шприц отсоединяют от иглы, для предупреждения воздушной эмболии и избыточного истечения крови закрывают павильон иглы пальцем, через внутренний канал иглы в вену аккуратно вводят проводник мягким J-образным концом. При введении проводника рекомендуется мониторировать электрическую активность сердца. Проводник должен двигаться без значительных затруднений и больной не должен предъявлять жалоб на боли по ходу проводника. Жалобы на появление неприятных ощущений в шее или противоположной конечности указывают на неправильное направление проводника. В этом случае его аккуратно извлекают, изменяют направление иглы и вводят проводник повторно легкими вращающими движениями. Иногда правильному продвижению проводника способствует изменение положения больного, ротация головы в сторону пункции, отведение руки в сторону, увеличение высоты валика под лопатками или его удаление.

Все движения должны производиться очень аккуратно. Перед повторным введением проводника необходимо убедиться в наличии ретроградного кровотока из вены. При затрудненном продвижении или извлечении проводника нельзя предпринимать чрезмерных усилий: есть вероятность повредить проводник, так как в процессе продвижения он может образовать узел. При невозможности извлечения проводника его следует удалить вместе с иглой.

После успешной установки проводника проводят бужирование пункционного отверстия дилататором (расширителем), входящим в комплект поставки стандартного центрального катетера. Движения дилататора должны быть вращательно-поступательными, а для предотвращения сгибания и повреждения проводника он должен свободно двигаться в просвете дилататора. После бужирования расширитель меняют на центральный катетер, применяя ту же технику.

Одним из частых осложнений, возникающим при постановке центрального венозного катетера, является миграция его дистального конца в вены шеи или противоположную подключичную вену. Для предотвращения этого необходим надежный вариант контроля положения его дистального конца. Применение визуального контроля требует использования специального рентгенологического оборудования и существенно осложняет процедуру, хотя и является более надежным методом особенно в педиатрической практике еще и в силу того, что при малом диаметре вен у детей бывает достаточно сложно провести проводник именно в верхнюю полую вену. Более простым способом является контроль с помощью эндокардиальной ЭКГ.

Для этого необходим электрокардиомонитор, который имеется в каждой операционной, и стерильный электрический провод, входящий во многие наборы для катетеризации центральных вен. При введении проводника и катетера у больного фиксируют ЭКГ. Первый признак появления катетера в полости сердца — возникновение экстрасистол. Это надежный показатель нахождения проводника или катетера в верхней полой вене, но экстрасистолия может иметь очень тяжелые последствия для больного, поэтому при появлении экстрасистол, следует незамедлительно подтянуть катетер в обратном направлении до их исчезновения. У тяжелых и склонных к аритмиям больных не следует провоцировать появление экстрасистол. Для получения эндокардиальной ЭКГ катетер заполняют физиологическим раствором, с целью электрического контакта в катетер вводят иглу или металлический проводник, к которому присоединяют стерильный провод. Дистальный конец провода подключают к отключенному от больного позитивному (красному) проводу монитора ЭКГ. В результате можно наблюдать ЭКГ из полостей сердца. Для удобства и ускорения выполнения этой манипуляции ряд фирм выпускают специальные переключатели отведения с больного на катетер.

Если после переключения на экране монитора возникает сильно искаженный комплекс P QRS T, то просвет катетера находится в правом желудочке. Аккуратно подтягивая катетер, можно наблюдать нормализацию комплекса QRS T, но при этом зубец P остается очень высоким, что указывает на нахождение катетера в предсердии. Дальнейшее подтягивание катетера приводит к нормализации амплитуды зубца P — это и есть критерий оптимального положения катетера в верхней полой вене над предсердием.

Традиционный подключичный катетер при правильном уходе может успешно функционировать 1–3 мес. Если венозный доступ необходим на более длительный срок, следует прибегнуть к катетеризации центральных вен с помощью «хронических» венозных катетеров (Бровиака, Хикмана), имеющих специальные манжеты для фиксации и предотвращения распространения инфекции, устанавливаемые через предварительно созданный специальным инструментом — туннелером — туннель под кожей, соединяющий место выхода катетера из кожи и место его входа в центральную вену (рис. 5.18). При этом манжета должна оказаться под кожей в 1–3 см от выхода катетера. Со временем она прорастает соединительной тканью и надежно фиксирует





Рис. 5.18. Установка катетера Хикмана

катетер, предотвращая проникновение бактерий по стенке катетера в сосуд. Срок службы «хронического» венозного катетера — до 6 мес.

При выполнении катетеризации центральной вены через доступ в шейной области возможны случайные пункции и повреждения сонной артерии, грудного лимфатического протока, нервных сплетений, диафрагмального, блуждающего, возвратного нервов, пищевода, гортани и трахеи. Доступ к центральной вене в области ключицы может сопровождаться непреднамеренной пункцией и повреждением подключичной артерии, плевральной полости и легкого, плечевого нервного сплетения. Пункция артерии (нередкое осложнение) подтверждается поступлением в вену пульсирующей под высоким давлением ярко красной крови, пункция грудного протока (очень редкое осложнение при левостороннем доступе) сопровождается поступлением лимфы — жидкости молочного цвета. Следует сразу удалить иглу и для предотвращения образования гематомы осуществлять тугое прижатие места пункции в течение 5–10 минут. Последующий поиск вены необходимо производить на максимальном расстоянии от предыдущего места пункции или на противоположной стороне.

Применение ультразвуковой техники в момент пункции вены значительно снижает вероятность травмы прилежащей крупной артерии, случайная пункция которой может привести к развитию гематомы, затруднению дальнейшей успешной пункции вены с выбранной стороны и последующему инфицированию. Иногда непреднамеренная пункция артерии у онкологических больных с тромбоцитопенией может привести к фатальным последствиям.

Повреждение нервных сплетений сопровождается резкой болью, напоминающей удар тока, с соответствующей неврологической симптоматикой и требует немедленного удаления иглы.

Пункция воздухоносных путей и повреждение легочной ткани проявляется появлением воздуха в шприце, однако этот симптом может быть ложным из-за неплотного соединения шприца с павильоном пункционной иглы. В результате этого осложнения часто возникает крепитация подкожной клетчатки в области шеи и груди, жалобы на нехватку воздуха и боль в груди в связи с

нарастающим пневмотораксом. В некоторых случаях пневмоторакс протекает бессимптомно и выявляется в процессе тщательной последующей аускультации и при рентгенологическом исследовании. Тактика разрешения этого осложнения зависит от скорости нарастания и тяжести симптоматики. При возникновении симптомов нарастающей дыхательной недостаточности требуется быстрое разрешение закрытого пневмоторакса путем дренирования плевральной полости. Во всех случаях после катетеризации центральной вены необходимо плановое контрольное рентгенологическое исследование органов грудной полости для оценки положения центрального катетера и состояния сердечно-легочных структур.

Поскольку лечение онкологических заболеваний продолжается многие месяцы и даже годы, внешние катетеры (как стандартные подключичные, так и «хронические») существенно снижают качество жизни пациентов, затрудняют выполнение гигиенических процедур, требуют частых промываний, способствуют развитию грозных осложнений, наиболее опасные из которых — катетерная инфекция и катерный сепсис. Как и в случаях с периферическими венозными катетерами, это связано с подвижностью центрального катетера в кожной пункционной ранке, в которой нередко присутствует гной, способный по наружной стенке катетера попадать в венозное русло пациента. Довольно часто дети могут самостоятельно удалять установленный внешний катетер, что опасно на фоне проводимого курса ХТ, особенно в случае развития панцитопении, когда низкие коагуляционные показатели крови делают невозможным постановку центрального катетера, и сопроводительную терапию приходится проводить через периферическую венозную сеть. Возможны случаи перегибов и переломов катетеров, как в результате внешних воздействий, так и в результате его трения в промежутке между ключицей и I ребром. Все вышесказанное может отсрочить начало очередного курса ХТ и, в конечном итоге, крайне отрицательно сказаться на всем лечении, существенно снизив его эффективность. Более того, использовать стандартные центральные катетеры следует только в условиях стационара, удаляя их перед выписыванием пациента. При следующей госпитализации потребуется повторная катетеризация центральной вены, что приведет к очередной общей анестезии, увеличению лучевой нагрузки при выполнении рентгенографии органов грудной полости для определения положения дистального конца катетера. Каждая пункция центральной вены увеличивает риск тяжелых осложнений, при этом возрастает нагрузка на медицинский персонал и ухудшается качество жизни больного ребенка.

В этой связи значительным преимуществом обладают полностью имплантируемые венозные порт-системы. В перерывах между инфузиями они не подвержены каким-либо внешним факторам воздействия, обеспечивают максимальный комфорт и качество жизни, устанавливаются один раз на весь период лечения, срок их службы исчисляется годами.

Порт — это небольшая емкость, чья конструкция выполнена из металла (титан), пластика (полисульфон) или их комбинаций. В основании порта

имеются элементы крепления, а в верхней части — силиконовая мембрана, через которую специальной иглой выполняются пункции для забора крови, введения препаратов и промывания устройства. К боковой части порта прикреплен катетер, дистальный конец которого размещается в центральной вене. При необходимости одномоментного введения препаратов, которые несовместимы друг с другом, устанавливается двухканальный, двухкамерный порт.

Имплантация порта проводится в асептических условиях, в операционной, под местной анестезией у детей старшего возраста и с применением общей анестезии у детей младше 15 лет. Также возможна установка порта во время планового хирургического вмешательства.

Для успешной имплантации подкожного венозного порта требуется чрескожная катетеризация верхней полой вены доступом через подключичную, наружную яремную или внутреннюю яремную вены. Установка катетера через яремную вену имеет ряд преимуществ. В отличие от подключичного доступа катетер, установленный через яремную вену, не подвержен компрессии и повреждению при трении в пространстве между ключицей и первым ребром, что имеет особое значение при длительном пребывании имплантированной венозной системы. Яремные вены могут быть легко визуализированы, размечены и пунктированы под контролем ультразвукового сканера. По нашим наблюдениям правая внутренняя яремная вена обычно толще левой. При пункции яремных вен вероятность повреждения легкого значительно меньше, и, наконец, справа путь к верхней полой вене менее длинный и извитой.

Длительная, удовлетворительная эксплуатация имплантируемой порт-системы, как и любой центральной венозной системы, возможна только при расположении дистального конца катетера в просвете верхней полой вены над ее местом впадения в правое предсердие. Поскольку она полностью имплантируется под кожу, контроль положения дистального конца катетера во время операции особенно важен, так как после ее завершения у врача отсутствует возможность неинвазивной коррекции системы, в отличие от внешних венозных систем.

После установки катетера ниже места пункции в подключичной области выполняется разрез кожи протяженностью 2–3 см (в зависимости от размера корпуса порта) и формируется подкожный «карман». Между местом пункции вены и подкожным «карманом» создается тоннель для катетера с помощью туннелера, входящего в набор для имплантации порта. Катетер с помощью туннелера проводится в сформированном подкожном туннеле и соединяется с камерой порта, которая затем погружается в подготовленный «карман» и фиксируется отдельными швами к прилежащим тканям (рис. 5.19). Кожный разрез послойно ушивается. На всех этапах имплантации контролируется состояние и проходимость катетера и порта посредством аспирации крови из катетера или при пункции порта иглой Губера. Порт может использоваться для проведения инфузий уже через несколько часов после установки.

Таким образом, основные этапы операции включают:

- разметку внутренней яремной вены с помощью ультразвука;



Рис. 5.19. Имплантация подкожного венозного порта

- пункцию внутренней яремной вены;
- проведение в вену проводника, рентген-контроль его положения и извлечение иглы;
- проведение по струне дилататора (бужа);
- удаление проводника из дилататора и наложение на него зажима для предотвращения кровотечения и воздушной эмболии;
- введение в дилататор катетера, предварительно заполненного физиологическим раствором;
- получение крови из введенного катетера и немедленное его промывание с целью профилактики тромбоза;
- разрез кожи ниже места пункции в соответствующей подключичной области;
- формирование подкожного кармана ниже разреза;
- деление (расщепление) дилататора;
- создание подкожного туннеля, соединяющего сформированный подкожный карман и место пункции вены;
- проведение катетера от места пункции к карману и позиционирование его в верхней полой вене с помощью рентгеноскопии;
- повторное получение крови из катетера и его промывание;
- наложение лигатур в подкожным кармане и подвешивание на них камеры порта;
- соединение камеры порта и катетера, фиксация места соединения специальным замком;
- имплантацию порта в подкожный карман и его фиксация;
- послойное ушивание тканей над портом;
- установку иглы Губера в камеру порта, получение ретроградного тока крови и тщательное промывание физиологическим раствором с последующим гепариновым «замком».

Для пункции порта используется только специальная игла Губера, которая имеет особую форму острия, исключающую повреждение силиконовой мем-

браны порта. Игла Губера отличается от обычной тем, что при введении не режет, а раздвигает силиконовую мембрану порта, поддерживая герметичность порт-системы и позволяет выполнить до 2 000 пункций порта, что при еженедельной пункции позволяет эксплуатировать имплантированную порт-систему до 40 лет. Ретроградный ток крови из венозного порта при легкой аспирации указывает на удовлетворительную работу всей инфузионной системы.

Пункции порта легко выполнимы, однако работа с ним требует привлечения квалифицированного, инструктированного персонала. Для удобства внутривенного введения выпускаются специальные пластиковые инфузионные системы с иглой Губера и клипсой, позволяющей блокировать просвет системы в момент смены шприцев и инфузий. Перед пункцией необходимо провести визуальный осмотр и при отсутствии признаков воспаления выполнить пальпацию области порта. После определения точной локализации мембраны следует зафиксировать порт между указательным и большим пальцами одной руки, а другой рукой вертикально ввести иглу через кожу и мембрану до упора в заднюю стенку камеры порта (рис. 5.20).

Следует особенно тщательно соблюдать правила асептики при работе с портом. Установку иглы необходимо выполнять в стерильных перчатках. Для обработки кожи над портом следует использовать современные антисептики, например четвертичные аммониевые соединения, растворы хлоргексидина, обладающие широким спектром антимикробной активности при низких концентрациях. Установленную иглу Губера следует закрывать стерильной одноразовой повязкой, избегать длительного пребывания в полости порта среды, способствующей росту бактериальной флоры (кровь, белки, аминокислоты, углеводы), не вводить растворы из ранее открытых флаконов, что особенно касается гепарина. Если установка иглы прошла успешно, то при осторожной аспирации в шприце получают кровь, которую необходимо удалить, а порт незамедлительно промыть 20,0 мл 0,9% раствора NaCl, используя для этого шприцы объемом не менее 10 $см^3$ для предотвращения отрыва катетера от камеры порта из-за создавшегося высокого избыточного давления. При этом крайне важно выполнять закрытие клипсы инфузионной системы «на струе» во время введения физиологического раствора с целью предотвращения заброса крови в катетер порта. Если игла неправильно установлена в порт, то возможно экстравазальное поступление жидкости и появление ликворной подушки в области порта. В течение курса лечения уход за пластиковой инфузионной системой такой же, как

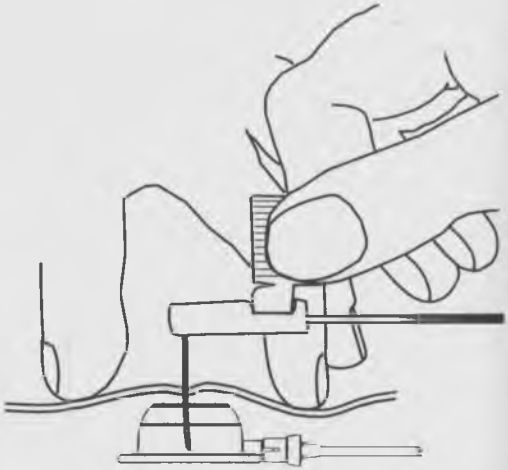


Рис. 5.20. Установка иглы Губера в камеру имплантированного порта

и за центральным венозным катетером. Каждая игла Губера может использоваться не более 7 дней, после чего ее следует заменить.

После окончания инфузий и удаления иглы больной может вернуться к привычному образу жизни, принимать водные процедуры, включая занятия водными видами спорта.

Если инфузионная система непроходима (не удается получить кровь и ввести жидкость в порт), то частой причиной этой проблемы является пребывание просвета иглы в толще мембраны при касательном или неполном введении ее в порт, возможна также закупорка иглы фрагментом мембраны. В некоторых случаях причиной нарушения проходимости инфузионной системы может стать тромбоз порта или катетера. В данном случае следует удалить иглу и проверить ее проходимость, далее вновь установить и повторить проверку работоспособности порта.

В отдельных случаях приходится сталкиваться с проблемой односторонней работы порта, когда введение жидкости проходит удовлетворительно, а аспирация крови из порта невыполнима. Это чаще всего объясняется тромбозом камеры или катетера порта, когда возникает эффект клапана при попытке аспирации крови из порта. При возникновении этих трудностей больного следует попросить изменить положение тела и выполнить несколько глубоких дыханий, отвести в сторону или привести к телу верхнюю конечность, в некоторых случаях при этих манипуляциях удается аспирировать кровь. На наш взгляд, при одностороннем функционировании порта работа с такой инфузионной системой допустима. Если удается ввести 40–60 мл физиологического раствора и при этом не появляется ликворная подушка, а больной не предъявляет жалоб на дискомфорт или боли в области порта — имплантированная инфузионная система функционирует удовлетворительно. В большинстве сомнительных случаев вопрос о работоспособности порта можно решить при рентгенологическом исследовании с введением контраста в инфузионную систему.

При возникновении тромбоза катетера и/или камеры порта высокой эффективностью обладает фибринолитический препарат Urokinase, который активирует глу- и лизплазминогены, превращает их в плазмин, вызывающий ферментативное разрушение фибрина. Распад фибриновой сети приводит к дезинтеграции составных элементов тромба и его расщеплению на мелкие фрагменты, которые уносятся током крови или растворяются на месте плазмином. Препарат вводится на 15 мин в катетер или порт-систему в количестве 1–2 мл.

Существуют две основные проблемы при продолжительном использовании центрального венозного доступа — это тромбофлебит сосудов в месте установки центрального венозного катетера и инфицирование центральной инфузионной системы.

Первое осложнение проявляется отеком, синюшностью и иногда гипертермией верхней конечности и шеи в месте центрального венозного доступа. Степень распространения тромбофлебита и динамику его течения контролируют при УЗИ. Рекомендуется провести контрольное рентгенологическое

исследование органов грудной полости, необходимо также выполнить бактериологические исследования содержимого центрального венозного катетера и порта. Если позволяет клиническая ситуация, порт или катетер необходимо удалить. В некоторых случаях удается сохранить подкожный венозный порт, при своевременном назначении антикоагулянтной терапии при условии отсутствия противопоказаний.

Инфицирование инфузионной системы является опасным осложнением и может приводить к генерализованным септическим состояниям. Первым и достаточно убедительным признаком инфицирования является выраженная лихорадка с ознобом, наблюдаемая в течение 30 минут после введения в порт физиологического раствора. Инфицирование обычно возникает во внутренней среде инфузионной системы и часто никак не проявляется местно и при отсутствии инфузий через систему. В некоторых случаях имеются признаки местного воспаления в месте установленной системы центрального венозного доступа в сочетании с тромбофлебитом. Окончательный диагноз инфицирования может быть установлен после получения результатов посевов содержимого инфузионной системы. При подтвержденном инфицировании систему необходимо удалить. Главной причиной инфицирования является несоблюдение медицинским персоналом элементарных правил асептики и антисептики, таких как мытье рук, использование стерильных перчаток, маски. Нередко для приготовления раствора для закрытия катетеров используют физиологический раствор из флакона объемом 400,0, смешанный с небольшим количеством раствора гепарина (500–1 000 МЕ), взятого из флаконов в дозировке 25 000 МЕ, без надлежащего режима хранения в течение рабочей смены. Это может привести к бактериальному загрязнению венозных катетеров у целой группы детей, получавших внутривенные инфузии. В итоге отсутствие лекарственных форм, предназначенных специально для промывания катеров, устанавливаемых в периферические и центральные вены, приводит к тяжелым последствиям и экономическим потерям, связанным с длительным лечением тяжелых катетер-ассоциированных инфекций.

В качестве растворов для закрытия венозных систем в перерывах между их использованием возможно применение раствора гепарина с концентрацией 100 МЕ/мл на основе ампулированного физиологического раствора или специализированного готового препарата Taurolock фирмы «TauroPharm» (Германия). Наличие в препарате Taurolock тауролидина исключает контаминацию внутреннего пространства камеры порта и катетера, а также образование биопленки.

Антисептический агент тауролидин является дериватом аминокислоты тауринамида и формальдегида. Тауролидин обладает широким спектром антибактериальной активности, включая активность против грам-негативных/грам-позитивных бактерий и грибов. Бактериальная резистентность тауролидина в настоящее время не продемонстрирована. Антимикробные свойства тауролидина связаны с биологической активностью метиол тауринамида, который, реагируя с клеточной стенкой микроорганизма посредст-

вом ионов метилен иминиума, предотвращает адгезию бактерий к биологической поверхности. Дополнительным механизмом активности тауролидина является его способность редуцировать синтез и активность фактора некроза опухоли, а также его интерактивность со структурами и функциями клеточной стенки. Тауролидин продемонстрировал отсутствие токсических осложнений в исследованиях на животных и во время клинических исследований. Он имеет короткий период полужизни и метаболизируется в организме до таурина, диоксида углерода и воды. Противомикробная активность тауролидина *in vitro* и *in vivo* документирована в ряде проведенных исследований. Последние данные свидетельствуют о том, что тауролидин является эффективным препаратом для профилактики инфекций мочевыводящих путей, возникающих после катетеризации мочевого пузыря, а также при профилактике катетер-ассоциированных инфекций у пациентов на гемодиализе. Кроме того, показано, что внутривенное и внутрибрюшинное использование этого препарата не ассоциировано с какими-либо побочными эффектами.

В исследованиях тауролидина в качестве раствора для закрытия катетера у онкологических больных с имплантированными катетерными системами и развившимся катетер-ассоциированным сепсисом, не ответивших на системную антибактериальную терапию, инфекционный процесс был вылечен у всех пациентов, каких-либо побочных эффектов выявлено не было.

Результаты сравнительного исследования тауролидина и гепарина в педиатрической практике, применявшихся в качестве растворов для закрытия венозных систем, показывают снижение частоты развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока при использовании тауролидина более чем в 5 раз.

Высокий профиль безопасности тауролидина, обусловленный отсутствием в цепочке его метаболизма токсичных веществ, делает возможным его использование у всех возрастных групп пациентов, нуждающихся в длительном центральном венозном доступе.

Как было показано, в настоящее время существует множество систем для обеспечения центрального венозного доступа с целью проведения химиотерапевтического лечения у детей с онкологическими заболеваниями, имеющих свои показания и противопоказания, достоинства и недостатки. Выбор способа следует осуществлять в каждом конкретном случае с учетом предполагаемого лечения, его длительности, прогноза и состояния больного. Однако основной целью в данном вопросе является надежность, минимизация рисков возможных осложнений, повышение качества жизни и снижение нагрузки на медицинский персонал.

Глава 6 Сопроводительная терапия в детской онкологии и гематологии

За последние два десятилетия интенсификация программ терапии пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями изменила прогноз больных, особенно в педиатрической практике. Вместе с тем существенный прирост безрецидивной и особенно бессобытийной выживаемости пациентов был бы невозможен без постоянного совершенствования методов сопроводительной терапии. Эта глава посвящена наиболее острым проблемам сопроводительной терапии больных в фазах индукции и консолидации ремиссии. Особый акцент сделан на различного рода инфекционных осложнениях, возникающих в фазу нейтропении, профилактику и лечение геморрагического синдрома, состояний, связанных с метаболическими нарушениями при терапии злокачественных новообразований. Затронут ряд и других аспектов, с которыми врач-онколог наиболее часто встречается в практике.

Инфекционные осложнения. Инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами или простейшими, наблюдаются у онкогематологических больных в течение всего периода течения болезни и ее лечения. Некоторые микроорганизмы приобретаются из внешней среды в процессе пребывания больного в стационаре, другие, колонизирующие кожу и слизистые, не вызывающие болезни у иммунокомпетентных хозяев, становятся более патогенными при изменении механизмов противомикробной защиты. Наиболее часто серьезные инфекции у больных лейкозами связаны с условно патоген-

ными бактериями и грибами, такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробными бактериями *Clostridium difficile* и грибами рода *Candida*. Внешняя среда является источником для *Pseudomonas aeruginosa* и грибов рода *Aspergillus* (табл. 6.1). Вирусные инфекции распространяются различными путями. У детей инфицирование *Herpes simplex* I типа, цитомегаловирусом и вирусом ветряной оспы — опоясывающего лишая осуществляется воздушно-капельным путем при контакте с инфицированным лицом. У взрослых происходит реактивация этих и других (*Herpes simplex* II типа) вирусов.

Механизмы защиты здорового человека от инфекций включают клеточные и гуморальные звенья иммунитета, а также механические факторы, такие как целостность кожных покровов и слизистых желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов. У онкологических больных наблюдается нарушение всех этих механизмов одновременно или последовательно, в зависимости от характера болезни, интенсивности и фазы терапии (табл. 6.2).

Нейтропения, возникающая в период терапии, — один из основных факторов, способствующих развитию инфекции. Нейтропения диагностируется при абсолютном содержании нейтрофилов в периферической крови менее $1{,}5 \times 10^9$/л, а тяжелая нейтропения менее $0{,}5 \times 10^9$/л. Риск развития инфекций, вызванных грам-негативными бактериями, прежде всего *E. coli*, *K. Pneumoniae* и *P. aeruginosa*, а также грибами родов *Candida* и *Aspergillus*, резко увеличивается при абсолютном содержании нейтрофилов менее $0{,}5 \times 10^9$/л. Другим критическим фактором является длительность нейтропении более 10 дней. В исследовании, объединяющем 444 больных с фебрильной нейтропенией, риск развития инфекции IV степени тяжести составляет 36% по сравнению с 16% ($p < 0{,}0001$), если уровень нейтрофилов не поднимается выше $0{,}5 \times 10^9$/л в течение 7 и более дней.

Развитие мукозитов на фоне химио- и лучевой терапии не только является причиной выраженного болевого синдрома и ухудшает самочувствие больного, но и достоверно увеличивает риск развития тяжелых инфекций, нарушая проницаемость слизистых оболочек. С этой точки зрения наиболее опасна комбинация язвенно-некротического стоматита и нейтропении. Поражение слизистых оболочек при применении в терапии высоких доз цитозина-арабинозида возникает в первые 24–48 ч и ассоциировано с высоким риском развития сепсиса, вызванного *Streptococcus viridans*.

Большинство химиопрепаратов, используемых для лечения лейкозов, вызывают не только нейтропению и мукозит, но и подавляют фагоцитоз и другие звенья иммунной системы.

Новые аналоги пуриновых нуклеотидов (флюдарабин), показавшие высокую эффективность в качестве второй линии терапии, оказывают длительное и значительное иммуносупрессивное действие. Выраженный иммунодефицит, обусловленный низким уровнем $CD4^+$-клеток после применения флюдарабина, сохраняется в течение года и более. У больных отмечается высокий уровень инфекций, вызываемых *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*,

Таблица 6.1. Основные причины инфекций у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями

Патоген	Частота	
	Часто	Редко
Бактерии Грамотрицательные	*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiell spp.*	*Enterobacter spp., Proteus spp., Salmonella spp., Haemophilus influenzae, Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia*
Грамположительные	*Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococci pneumoniae, viridans, pyogenes, Enterococcus faecalis*	*Corynebacterium spp., Listeria spp.*
Анаэробы		*Bacteroides spp., Clostridium spp., Fusobacterium spp.*
Микобактерии		*Mycobacterium tuberculosum, atypical mycobacteria*
Грибы	*Candida spp., Aspergillus spp.*	*Fusarium spp., Mucor spp.*
Простейшие	*Pneumocystis carinii*	*Toxoplasma gondii, Cryptococcus Neoformans, Histoplasma capsulatum*
Вирусы	*Varicella-zoster, Herpes simplex, Cytomegalovirus*	*Ebstein–Barr virus, Enteroviruses, Human herpesvirus-6, BK–virus, adenovirus, RSV,* живые вакцинальные вирусы, вирусы гепатита B и C, *influenza/parainfluenza viruses*

Таблица 6.2. Причины снижения резистентности к инфекциям у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями

Причины	Эффекты
Лейкоз	Гранулоцитопения, лимфоцитопения Гипогаммаглобулинемия Нарушение иммунитета
ХТ	Цитопения Нарушение целостности физиологических барьеров Т/В-клеточный дефицит
Госпитализация (воздух, еда, вода, личные контакты)	Колонизация внутрибольничной флорой
Катетеры, дренажи	Нарушение целостности физиологических барьеров

цитомегаловирусом, вирусом *herpes simplex*, *varicella–zoster* вирусом, атипичными микобактериями.

Кортикостероиды, используемые при лечении лейкозов, лимфом, острой и хронической РТПХ, а также при терапии септического шока и интерстициальной пневмонии, угнетают фагоцитоз, подавляют клеточный иммунитет и неспецифические воспалительные реакции, уменьшая клинические симптомы инфекции. Кортикостероиды в терапевтических дозах способствуют росту грибов рода *Aspergillus*, ускоряя рост гифов в 2 раза (с 1 до 2 см/ч). Активное использование стероидов, интенсивная предшествующая терапия, нейтропения, гипогаммаглобулинемия, высокий креатинин сыворотки крови, плохой ответ на терапию — неблагоприятные факторы, увеличивающие риск развития летальных инфекций.

Свой вклад в селекцию патологических микроорганизмов вносит применение антибиотиков для профилактики и лечения инфекции. Этот же механизм характерен для инфекций, вызываемых *Spreptococcus* и другими грампозитивными бактериями на фоне деконтаминации кишечника фторхинолонами. Другим примером служит некротизирующий энтероколит, вызываемый *Clostridium difficile*, возникающий в результате селекции флоры после применения антибиотиков широкого спектра. Длительное применение антибиотиков и стероидов достоверно увеличивает риск грибковых инфекций, вызванных *Aspergillus* spp. С другой стороны, активная противогрибковая терапия амфотерицином В удлиняет период нейтропении, что, в свою очередь, приводит к развитию вирусных и бактериальных инфекций.

Эволюция причин инфекции. Профилактическое использование антибиотиков и противовирусных препаратов в рамках сопроводительной терапии привело к изменению спектра инфекций онкологических больных и больных после аллогенной и аутологичной ТГСК. Значительно снизилось количество ранних инфекций, вызванных вирусом герпеса, цитомегаловирусом, *Pneumocystis carinii* и грам-негативными микроорганизмами, в связи с применением ацикловира, валаганцикловира, триметоприма-сульфаметоксазола и пероральных фторхинолонов. В результате стало прогрессивно нарастать значение грам-позитивных микроорганизмов и грибов. Применение H_2-гистаминоблокаторов, снижающих барьерную функцию желудка, также способствовало колонизации и развитию инфекций, вызванных бактериями родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*. В исследовании, проведенным Национальным противораковым институтом США, более 63% инфекционных эпизодов в процессе индуктивной ХТ больных с острыми лейкозами было вызвано грамположительными бактериями. По данным EORTC, частота документированной инфекции за счет грампозитивной флоры выросла с 28 до 69%, а грамнегативной флорой, наоборот, снизилась с 68 до 31%. Различные штаммы *Streptococcus* и *Staphylococcus* (прежде всего *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки) в настоящее время ответственны за 70% всех первичных фебрильных эпизодов у больных, находящихся в нейтропении. Появление метициллин-резистентных стрептококков, стафилококков и штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, а также грампозитивных кокков, устойчивых к ванкомицину и тейкопланину, связано не только с биологическими особенностями этих микроорганизмов, но в ряде случаев с невольным злоупотреблением новыми, высокоэффективными антибиотиками. Эта проблема стоит еще более остро для грибковых инфекций, так как количество применяемых препаратов в этой области чрезвычайно ограничено. Резистентность *Candida albicans* к кетоконазолу достигает 30%, встречаются штаммы, устойчивые к флюконазолу и даже к амфотерицину В. Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Например, *Candida krusei* отличается природной резистентностью к флуконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерицину В, чем другие *Candida* spp. Начиная с 90-х гг.

возрастает выделение не-*albicans* видов грибов рода *Candida*: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* и др. На долю инфекций, вызванных *C. glabrata*, приходится от 5 до 35%, *C. tropicalis* — от 8 до 43%. *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis* относятся к редким патогенам, но в отношении первых двух дрожжей недостаточную активность проявляет амфотерицин В, в отношении *C. dubliniensis* — флуконазол. *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В; зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* spp. и др.) — к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, эхинокандинам, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *Scedosporium prolificans* резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Количество противогрибковых препаратов невелико, их применение может сопровождаться выраженной токсичностью или лекарственными взаимодействиями. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов чрезвычайно актуальны.

Увеличивается не только частота инфекций, вызываемых грибами, но и прослеживается тенденция к ее более раннему возникновению у больных, получающих ХТ. Данные Противоракового центра MD Anderson, США, показывают увеличение не только частоты грибковых инфекций с 11 до 20% за последние годы, но и рост летальности с 8 до 40%. На аутопсии инфекция, вызванная грибами рода *Aspergillus* (30%) и *Candida* (58%), обнаруживается у 25% погибших больных острыми лейкозами. Особенно высока частота обнаружения грибов в посевах из крови больных с центральными катетерами, получающих парентеральное питание. Так, по результатам Национального центра статистики здравоохранения США отмечен рост числа летальных исходов от инвазивных микозов более чем в 4 раза за 20 лет наблюдения. При эпидемиологическом анализе 10 319 418 случаев сепсиса у 750 млн пациентов, находившихся на лечении в клиниках США в течение 22 лет, также продемонстрировано возрастание числа грибковых патогенов с 5 231 до 16 042 в этиологической структуре сепсиса, при этом прирост составил 207%. В этот же период зафиксировано экспоненциальное увеличение летальности от аспергиллеза, достигшее 357%. Грибы рода *Candida* занимают на 4-е место в этиологической структуре внутрибольничных инфекций кровотока, частота выявления которых составляет до 10%, а летальность при этой патологии достигает 40%.

Выделены штаммы вируса герпеса и цитомегаловируса, устойчивые к ацикловиру и ганцикловиру соответственно. Для больных, инфицированных такими устойчивыми вирусами, препаратом выбора становится фоскарнет и профилактическое введение анти цитомегаловирус-иммуноглобулина.

Заболеваемость и смертность. Инфекции, развивающиеся в индуктивную фазу терапии онкогематологических пациентов, являются причиной летальных исходов у ⅔ больных. В дальнейшем с инфекционными эпизодами связаны повторные госпитализации больных, удлинение срока их пребывания в стационаре и даже гибель пациентов, находящихся в ремиссии. Частота инфекционных эпизодов и связанная с ними летальность еще выше у больных с рефрактерными формами и рецидивами острых лейкозов, лимфом и

солидных опухолей. Частота инфекций у больных ОМЛ в период нейтропении колеблется от 22 до 96% (более 50% в 4 из 6 исследований) в период индуктивной терапии и от 25 до 60% (более 50% в 3 из 4 исследований) при проведении консолидации ремиссии. Летальность от инфекционных причин составляет от 1,5 до 21,9% (в среднем 14,6%) в процессе индукции и от 0 до 17% (в среднем 5,6%) при консолидации ремиссии. Летальность меньше в группах детей с ОМЛ и не превышает 5% по сравнению со взрослыми больными вне зависимости от фазы лечения. У пациентов, получающих цитозар в высоких дозах, тяжелые инфекции развиваются, как правило, в период выраженного мукозита и длительной миелосупрессии. Частота возникновения тяжелых инфекций у больных ОЛЛ колеблется от 30 до 100% во время индукции, уменьшается в период консолидации ремиссии (от 3,4 до 75%, менее 50% в 3 из 5 исследований) и достоверно меньше у детей. Летальность, связанная с инфекцией, составляет у взрослых больных в среднем 5,8% (более 10% в 3 из 12 исследований) в фазе индукции и 2,8% в фазе консолидации ремиссии. В детской популяции эти цифры составили 2,2 и 0,5% соответственно. Инфекция, вызванная *Pneumocystis carinii*, редко встречается у детей, независимо от фазы терапии. Пациенты, у которых инфекционный синдром представлен на момент установления диагноза, имеют достоверно худший прогноз.

Летальность при инвазивных микозах остается высокой. При инвазивном микозе, вызванном *Candida* spp., погибает около 40% взрослых больных, даже при своевременном назначении противогрибковых препаратов. Наиболее высокая частота летальных исходов наблюдается при инфекциях, вызванных *C. glabrata* (45%), *C. tropicalis* (35%) и *C. krusei* (30%). В то же время именно среди этих возбудителей отмечается высокий уровень резистентности к флуконазолу и вориконазолу. Так, в международном исследовании ARTEMIS Disk, продолжавшемся более 10 лет, резистентность или недостаточная чувствительность в флуконазолу штаммов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* была выявлена в 90 40 и 15% случаев и к вориконазолу в 15, 20 и 15% случаев соответственно.

Если лечение кандидоза не проводится или начато в поздние сроки, летальность достигает 85%, причем 50% смертей приходится на первую неделю возникновения грибковой инфекции. При аспергиллезе летальность значительно выше: у больных после ТГСК она составляет 87%, при остром лейкозе или лимфоме — 50%, при трансплантации почки — 65%, СПИДе — 85%. В педиатрической практике летальность при наличии кандидемии колеблется от 19 до 31%. При инвазивном аспергиллезе она значительно выше и составляет 68–77%, при условии сохранения у пациента аплазии кроветворения.

Фебрильная нейтропения. Учитывая наличие стероидов в программном лечении больных острыми лейкозами и лимфомами, которые маскируют симптомы воспаления в индуктивной фазе лечения, когда риск инфекционных осложнений максимальный, часто затруднительно однозначно высказаться о причинах субфебрилитета и недомогания у пациента. Началом инфекционного синдрома у больного с нейтропенией IV степени, требующего назначения антибиотикотерапии, может считаться подъем температуры

выше 37,7 °С и сохранение ее на этом уровне в течение одного часа или однократный подъем температуры выше 38 °С. Инфекционный синдром сопровождается тахикардией, нарушением периферического сосудистого тонуса (белое пятно при надавливании на ногтевую пластинку сохраняется более 3 с), спутанностью сознания, уменьшением диуреза, снижением АД. В ряде случаев у больных может наблюдаться гипотермия с гемодинамическими нарушениями. Локализованная эритема и/или уплотнение кожи (слизистых) являются подозрительными на инфекцию даже при отсутствии лихорадки. Любые боли и дискомфорт в грудной клетке, животе, проекции придаточных пазух должны подвергаться углубленному обследованию на предмет возможных инфекций. Особое внимание следует обращать на места входа центральных катетеров. При появлении болезненности или гиперемии в этих областях необходимо провести бактериологическое и рентгенологическое обследование. Подробно порядок обследования больного с фебрильной нейтропенией представлен в табл. 6.3.

Таблица 6.3. Порядок обследования больных с фебрильной нейтропенией

Методы исследования	Параметры
Анамнез	Наличие бактериальной, грибковой или вирусной инфекции
Обследование	Артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания. Осмотр полости рта, кожи, промежности, мест стояния катетеров
Лабораторные тесты	Общий анализ крови (абсолютное число лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, уровень гемоглобина), анализ мочи, АсАТ/АлАТ, ЛДГ, билирубин, мочевина, креатинин, альбумин
Рентгенологическое обследование	Рентгенография грудной клетки (две проекции), придаточных пазух (если есть боль, выделения из носовых ходов)
Микробиологическое исследование	Двукратный с интервалом в 30–60 мин посев из крови (венозного катетера). При наличии 2-просветного катетера посевы берутся раздельно из обоих просветов. Посев стула, мочи, раневого отделяемого при наличии клинических симптомов поражения этих органов и систем
Разное	Компьютерная томография, УЗИ показано если подозревается грибковая этиология (легкие, брюшная полость, головной мозг).

Бактериальные инфекции. Как уже отмечалось, сепсис у больных с онкогематологической патологией, вызванный грамнегативными организмами, наблюдается в настоящее время реже, чем в прошлом. Однако его течение крайне неблагоприятно, особенно если патологическим агентом является *P. aerugenosa*, и ассоциировано с картиной шока, острой почечной недостаточностью, пневмонией и инфекцией мягких тканей. Сепсис, вызываемый грампозитивными организмами, в целом имеет менее фатальное течение. Исключение составляют инфекции, вызванные альфа-гемолитическим стрептококком, *Str. viridans*, сопровождающиеся респираторным дистресс-синдромом взрослого типа, септический шок, вызванный *Staph. au-*

reus, и некротизирующие инфекции мягких тканей, связанные с *Str. pyogenes*. В большинстве случаев инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, связаны с центральными и периферическими катетерами и могут осложняться пневмонией и эндокардитом. Анаэробные инфекции встречаются в 5–10% случаев и проявляются прежде всего перитонитом, некротизирующим гингивиостоматитом и инфекциями мягких тканей, включая перианальный целлюлит. Известны случаи молниеносного сепсиса, вызванного *Cl. perfringens* и сопровождающегося внутрисосудистым гемолизом. Продуцирующий токсин анаэроб *Cl. difficile* способен вызывать поражение толстой кишки вплоть до некротизирующего колита.

Грибковые инфекции. Наиболее часто грибковая инфекция у больных в состоянии нейтропении вызывается *Candida albicans*, которая, являясь нормальной флорой кожи и кишечника, в условиях нейтропении и мукозита размножается и колонизирует слизистые оболочки, дыхательные пути, мочеполовой тракт. Тщательное наблюдение за флорой, ответственной за колонизацию кожи и слизистых, позволяет правильно подобрать профилактику и выработать программу для лечения инвазивного кандидоза. Поражение слизистой полости рта и пищевода — наиболее распространенная форма неинвазивного кандидоза. Эзофагит диагностируется при наличии у больного ретростернальных болей, усиливающихся при глотании. При этом чаще всего поражается дистальная часть пищевода. Выделение *Candida* spp. из мочи и венозного катетера на фоне нейтропении является показанием к назначению противогрибковой терапии.

Кандидемия — наиболее тяжелая форма инфекции, которая характеризуется высокой лихорадкой, не отвечающей на антибиотики широкого спектра, некротическим поражением кожных покровов (вызванными грибковыми эмболами), миалгиями, респираторным дистресс-синдромом, а также поражением внутренних органов (висцеральный инвазивный кандидоз), прежде всего печени, селезенки, глаз и легких. Без лечения эта форма кандидоза всегда ведет к гибели больного. Терапия должна быть начата непосредственно после выделения *Candida* spp. из крови или до получения результатов гемокультуры при наличии характерных клинических проявлений у больных с нейтропенией. Серьезным осложнением служит развитие хронического системного кандидоза, который часто наблюдается у больных, продолжающих лихорадить и после восстановления количества нейтрофилов в периферической крови. Диагноз ставится на основании персистирующей лихорадки, устойчивой к антибиотикам, высокого лейкоцитоза, повышении щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтрансферазы в сыворотке крови, болей в животе и характерной ультразвуковой картины поражения паренхиматозных органов.

Грибы рода *Aspergillus* не относятся к нормальной флоре человека и колонизируют пациента в процессе терапии. Колонизация слизистых верхних дыхательных путей вследствие воздушно-капельного пути передачи предшествует инвазивной инфекции и может быть выявлена при проведении повторных

микробиологических исследований. Ремонтные и восстановительные работы в клинике или в непосредственной близости от медицинского учреждения при отсутствии изолирующей вентиляции ведут к нарастанию частоты колонизации и инвазивного аспергиллеза. Гематогенная диссеминация встречается редко и только у больных, находящихся в состоянии глубокого иммунодефицита. В основном для аспергиллеза характерны локальные инвазивные формы, прежде всего, с поражением придаточных пазух и легких. Инвазивный бронхолегочный аспергиллез может проявляться в виде солитарной или множественной аспергиллем округлой формы с нечеткими контурами и очагом распада по периферии или в центре. Инфильтраты с нечеткими контурами, возникнув в период нейтропении, постепенно превращаются в аспергиллемы округлой формы, окруженные воспалительным валом, по мере восстановления лейкоцитов больного. Часто поражения легочной ткани ассоциированы с плевритом. Кровохаркание — один из важных, часто первых симптомов инвазивного аспергиллеза, особенно у больных, получающих стероиды, которые нивелируют общевоспалительные реакции.

Другие инфекции, вызываемые грибами рода *Fusarium*, *Cryptococcosis* и *Histoplasma*, встречаются значительно реже и протекают по типу диссеминированных поражений.

Вирусные инфекции. Тяжелые вирусные инфекции нехарактерны для больных острыми лейкозами, получающими программное лечение, не включающее ТГСК. Проблемой является тяжелый затяжной мукозит, возникший в процессе проведения ХТ. Согласно данным культуральных и морфологических исследований в ряде случаев он ассоциирован с герпес-вирусной инфекцией, и в его лечении с успехом могут быть применены противовирусные препараты, такие как ацикловир, валацикловир и фоскавир.

Интерстициальная пневмония. Является относительно редким, но грозным осложнением. Нередко развивается во время этапа поддерживающей терапии ОЛЛ метотрексатом, 6-меркаптопурином, у пациентов с резистентными формами болезни, получающими вторую и последующие линии ХТ, больных после аллогенной, реже аутологичной, ТГСК. *Pneumocystis carinii*, *Legionella* и различного рода вирусы, прежде всего цитомегаловирус, — наиболее часто встречающиеся инфекционные агенты. Для этого заболевания характерно подострое течение с нарастанием одышки, признаков дыхательной недостаточности при бедной аускультативной картине и часто отсутствии лихорадки. На рентгенограммах грудной клетки видно усиление интерстициального рисунка и облаковидные инфильтраты, преимущественно в базальных и прикорневых областях. В крови снижено парциальное давление кислорода, и, следовательно, нарушается периферическая сатурация тканей. Терапия включает антибиотики широкого спектра, противогрибковые (активные на *Candida*) и противовирусные (активные на цитомегаловирус) препараты. Используются стероиды в дозе 1 мг/кг коротким курсом до 3–5 дней.

Терапия инфекций

Монотерапия. Эмпирическая антибиотикотерапия направлена, прежде всего, на грамнегативные микроорганизмы, хотя спектр действия ряда современных антибиотиков включает и кокковую флору. Основная группа монотерапии — бета-лактамные антибиотики, включающие полусинтетические пенициллины в комбинации с ингибиторами лактамазы, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения и имипинемы, а также активные против наиболее опасного представителя грамотрицательных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*. К сожалению, около 25% штаммов стафилококков и энтерококков резистентны к этим антибиотикам. Внутривенная монотерапия показана на начальном этапе нейтропении больным из группы стандартного риска по развитию инфекций (табл. 6.4), если пероральный прием антибиотиков невозможен в связи с развитием мукозита. Эффективность монотерапии колеблется от 48 до 88%. В 16–48% случаев требуется модификация антибиотикотерапии в связи с ее неэффективностью. Окончательный выбор антибиотика для монотерапии зависит от эпидемической ситуации в отделении, результатов плановых бактериальных посевов у пациента, ожидаемой длительности нейтропении и тяжести инфекции. В ряде работ последних лет в первой линии эмпирической терапии предлагается использовать имипинемы (карбопенем, имипинем) в связи с более высокой эффективностью, сравнимой с комбинированной терапией. Однако в связи с высокой стоимостью подобной терапии, ее неабсолютной эффективностью и проблемой развития резистентности микроорганизмов данный подход требует углубленного изучения, прежде чем может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику.

Таблица 6.4. Группы риска по развитию инфекций

Факторы	Инфекционный риск	
	Стандартный	Высокий
Нейтропения	$> 0{,}5 \times 10^9$/л $< 0{,}5 \times 10^9$/л, < 8 дней	$< 0{,}1 \times 10^9$/л $< 0{,}5 \times 10^9$/л, > 8 дней
Мукозит	I–III стадии	IV стадии
Лейкоз	Хороший ответ на индукцию	Острый лейкоз Плохой ответ на индукцию
Лечение	Стандартные дозы Первая линия терапии Поддерживающее лечение	Высокие дозы ТГСК

Комбинированная терапия инфекций. Синергизм, наблюдаемый при добавлении к бета-лактамным антибиотикам аминогликозидов (гентамицин, канамицин, амикацин), является обоснованием применения комбинированной терапии двумя антибиотиками в различных сочетаниях. Такая терапия в настоящее время считается «золотым» стандартом для больных в нейтропении из группы высокого риска по развитию инфекций и в тех случаях, когда монотерапия неэффективна. Существенно упрощает лечение возможность вводить аминогликозиды один раз в день без снижения эффективности. Напротив, цефтриаксон, также применяемый однократно, не является препара-

том выбора в связи с отсутствием активности против *P. aeruginosa*. Описаны комбинации цефалоспоринов 3-го поколения и полусинтетических пенициллинов. Однако подобный подход не может быть рекомендован в центрах, где определяется флора, продуцирующая бета-лактамазу (*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*). Вместе с тем она не защищает больного от анаэробов и большинства грампозитивных микроорганизмов. В целом для признания эмпирической монотерапии или комбинированной терапии эффективной процент успеха должен быть не меньше 70% в отношении грамнегативных микроорганизмов. В противном случае требуется пересмотр схемы терапии с учетом результатов бактериологических исследований.

Гликопептида (ванкомицин и др.) в лечении инфекций. Бета-лактамные антибиотики и аминогликозиды частично эффективны в отношении грампозитивных штаммов, но не покрывают в полной мере весь их спектр. В связи с этим некоторые авторы предлагали добавлять в эмпирическую терапию гликопептиды (ванкомицин). В ряде клинических исследований было показано преимущество добавления ванкомицина в первую линию терапии. Но поскольку инфекция, вызываемая грампозитивными микроогранизмами, редко ведет к быстрому ухудшению состояния больного, хорошо отвечает на терапию и составляет лишь 5% всей инфекционной летальности больных в нейтропении, а также по причине высокой токсичности гликопептидов в настоящее время не может быть рекомендовано включение ванкомицина или тейкопланина в первую линию эмпирической терапии. Исключением служат ситуации, когда в клинике имеется необычно высокий процент инфекций, вызываемых метициллин-резистентными штаммами *Staph. aureus* и *Str. viridans*, когда у больного первично развивается картина септического шока, имеется ассоциированная с катетером гнойная инфекция, и сепсис возникает на фоне профилактического использования фторхинолонов или связан с эрозивно-язвенным стоматитом после применения высоких доз цитарабина. При наличии ванкомицин-резистентных штаммов препаратами выбора являются тейкопланин и линезолид, а в качестве альтернативы могут рассматриваться высокие дозы ампициллина (250–300 мг/кг), его комбинации с ингибиторами бета-лактамазы и комбинация хлорамфениколов (левомицетин) с аминогликозидами. Тейкопланин, линезолид являются альтернативой ванкомицину при наличии у больного признаков почечной токсичности или почечной недостаточности.

Причины неэффективности терапии инфекций. В одном из первых исследований причин неэффективности терапии инфекции у онкогематологических больных, проведенных Институтом Dana Farber, США, выявлена прямая связь летальности с ранним развитием (менее 10 дней от начала ХТ) лихорадки при глубокой нейтропении, возрастом больных и появлением у них пневмонии в первые две недели терапии. Летальность увеличивалась с 9% в контрольной группе до 39 и 64% соответственно, если у пациента имелись 2 или 3 вышеназванных фактора одновременно ($p < 0{,}001$). В другом исследовании, объединяющем 909 эпизодов бактериемии у 799 больных с нейтропенией,

выживаемость была достоверно хуже в группе, где отмечался один из следующих неблагоприятных факторов: систолическое АД ниже 90 мм рт. ст., выделение в культуре от больного *Pseudomonas*, *Clostridium* или полирезистентного штамма и низкий уровень альбумина в сыворотке крови. К неблагоприятным факторам, существенно увеличивающим летальность от инфекций, относятся также развитие инфекции мягких тканей с некрозом или без такового.

Модификация эмпирической антибиотикотерапии. После назначения эмпирической терапии состояние больного должно оцениваться ежедневно (табл. 6.5). При ухудшении клинического состояния больного требуется интенсификация терапии и смена антибиотиков. Ключевым моментом является оценка эффективности антибиотикотерапии на 3-й день от ее начала. Если к этому дню у больного отсутствует лихорадка, результаты бактериологических посевов негативны, а нейтропения имеет тенденцию к разрешению (больные из группы стандартного риска развития инфекции), пациент может быть переведен на терапию пероральными антибиотиками, или ему назначается монотерапия длительностью до 5–7 дней, если нейтропения не разрешилась, или до 48 ч, если уровень нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$/л. Если лихорадка сохраняется, то терапия продолжается в течение не менее 5–7 дней и модифицируется только в зависимости от результатов бактериологических посевов или при ухудшении состояния больного с нарастанием интоксикации. Сохранение лихорадки без существенных изменений в состоянии и самочувствии больного не является достаточной причиной ни для смены схемы антибиотикотерапии, ни для добавления ванкомицина или линезолида. Схема терапии изменяется через 5–7 дней в зависимости от состояния гемопоэза, клинических, бактериологических и эпидемиологических данных. Однако в подавляющем большинстве случаев к терапии добавляется ванкомицин и противогрибковые препараты. Амфотерицин В, вориконазол или эхинокандины в качестве эмпирической терапии назначаются в дозе 0,5–1,0 мг/кг/день до разрешения нейтропении или нормализации температуры тела или в случае, если у больного будет доказана негрибковая этиология инфекционного процесса. Если ванкомицин использовался в первой линии терапии, то после 5–7 дней применения он может быть отменен, так как инфекция, вызванная грамположительной флорой, маловероятна. Если имеется подозрение на резистентную грамположительную инфекцию может быть произведена смена ванкомицина на линезолид.

Септический шок и интенсивная терапия. Септический шок — чрезвычайно грозное осложнение с высокой летальностью. Основные повреждающие факторы, вызывающие его: циркуляция в крови эндотоксинов или экзотоксинов, нарушения в свертывающей системе крови, потеря форменными элементами крови реологических свойств, парез сосудистой стенки венул, изменение проницаемости капилляров и метаболический ацидоз. Это состояние диагностируется при снижении систолического АД более чем на 40 мм рт. ст., а диастолического — на 20 мм рт. ст. и более, требующее назначения прессорных аминов. У больных наблюдается олигоанурия, тахикардия, острая сер-

Таблица 6.5. Схема модификации антибиотикотерапии больных в зависимости от клинических и бактериологических данных

	Состояние	Модификация терапии
Эмпирическая терапия	Септический шок	Антибиотики (добавить/поменять): а) имипинем + ванкомицин Противогрибковые (добавить): а) амфотерицин В (включая липосомальные формы), или б) азолы, или в) эхинокандины
	Ассоциированная с катетером инфекция	В зависимости от результатов бактериологического исследования: Если грампозитивная флора (добавить) а) ванкомицин (линезолид) Другие бактерии а) антибиотики по результатам посевов (добавить/поменять) Грибы а) амфотерицин В (включая липосомальные формы), или б) азолы, или в) эхинокандины Удаление катетера, если прогрессирование инфекции или развитие флегмоны, сепсис, грамнегативная флора в посевах
	Пневмония	Рекомендуется получить материал для микробиологического исследования (лаваж, мокрота, пункция плевральной полости или легкого, биопсия). Обязателен рентгенологический контроль Инфильтративные тени: а) единичные, стабильные. Оставить прежнюю терапию или добавить ванкомицин (линезолид); б) увеличивающиеся в размерах и количественно. Добавить ванкомицин (линезолид) и противогрибковые препараты; в) диффузные, интерстициального характера. Добавить триметоприм-сульфаметоксазол + эритромицин
	Псевдомембранозный энтероколит (*Clostridium difficile*)	Антибиотики (добавить): а) метронидазол 20 мг/кг per os или внутривенно, или б) ванкомицин per os
	Анаэробная инфекция	Антибиотики (добавить/поменять) а) имипинем, или б) метронидазол

дечная недостаточность, динамическая кишечная непроходимость, респираторный дистресс-синдром с отеком легких, нередко спутанность или потеря сознания и судороги.

Основные мероприятия интенсивной терапии направлены на предупреждение или лечение септического шока у больных и включают назначение/смену антибиотиков, поддержание насыщения периферической крови кислородом на уровне не ниже 95%, инфузионную терапию под контролем центрального венозного давления и почасового диуреза, применение прессорных аминов (допамин, добутамин), коррекцию ацидоза, адекватное энергетическое и пластическое обеспечение. Специфическая терапия должна включать антибиотики, направленные на грамнегативную флору, в частности *Pseudomonas aeruginosae* (бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды, имипинемы), грампозитивную флору (ванкомицин, тейкопланин, линезо-

лид) и анаэробные бактерии (метронидазол). При снижении уровня сатурации ниже 90%, появлении признаков дыхательной недостаточности и нарастании одышки больному показана интубация и перевод на искусственную вентиляцию легких в режиме положительного давления в конце выдоха. Инфузионная терапия и парентеральное питание проводятся высокомолекулярными растворами коллоидов (10%-й человеческий альбумин из расчета 1 г/кг веса больного) и гиперосмолярными растворами кристаллоидов (20%-й раствор декстрозы, растворы аминокислот) из базового расчета 2 000–2 500 мл/м^2/сутки. Допускается применение 5%-го и 10%-го растворов декстрозы (не более ¼ суточной инфузии) под контролем диуреза, веса больного и при отсутствии признаков отека легких. При наличии геморрагического синдрома, в частности желудочно-кишечного кровотечения, нередко сопровождающего синдром септического шока, больному показана трансфузия свежезамороженной плазмы из расчета 15 мл/кг веса больного. Допамин в дозах 1–3 мкг/кг/мин стимулирует бета-адренорецепторы, дофаминовые рецепторы и способен улучшить почечный кровоток, обладает положительным хронотропным и инотропным действием, существенно не влияя на системное АД. В дозах 5 и более мкг/кг/мин допамин вызывает стимуляцию альфа-адренорецепторов и способствует повышению сниженного АД, однако приводит к централизации кровообращения и ухудшению почечного кровотока. Добутамин по химическому строению сходен с допамином, но в терапевтических дозах избирательно стимулирует только бета-адренорецепторы и не оказывает выраженного действия на системное АД и почечный кровоток. Энергетическое питание должно назначаться из расчета 15 г/кг глюкозы в сутки в сочетании с 0,5–1 г/кг аминокислот. Общая калорийность парентерального питания 40–50 ккал/кг/сутки. Поддержание адекватного диуреза (не менее 0,7 мл/кг/час) обеспечивается петлевыми диуретиками. Роль глюкокортикоидов в лечении септического шока остается противоречивой. Идеальный антибиотик для эмпирической терапии должен обладать широким спектром действия вне зависимости от уровня нейтрофилов в периферической крови, низкой токсичностью, не индуцировать резистентность микроорганизмов и недорого стоить. Такого препарата на настоящий момент не существует. Альтернативно предложен ряд высокоэффективных комбинаций, базирующихся на проведенных исследованиях при лечении фебрильной нейтропении.

Может быть настоятельно рекомендована трансфузия человеческого иммуноглобулина из расчета 0,5–1 гр/кг веса пациента.

Если у больного развиваются признаки септического шока, в качестве основных причинных микроорганизмов необходимо рассматривать *P. aeruginosa*, *Str. viridans*, альфа-гемолитический стрептококк, стафилококки. Диссеминированный кандидоз также может явиться причиной ухудшения состояния больного на массивной антибиотикотерапии первой линии. В данной ситуации цефтазидим (если использовался в первой линии) должен быть заменен на имипинемы или бета-лактамные антибиотики, комбинированные с ингибиторами лактамазы. Ванкомицин и противогрибковые препараты должны

быть добавлены ко второй линии эмпирической терапии в зависимости от клинической картины. Выраженный язвенный мукозит с некрозами на слизистой полости рта подозрителен в отношении развития суперинфекции анаэробами и часто ассоциирован с реактивацией герпес-вирусной инфекции. Больные с колитом, инфекцией в перианальной области или брюшной полости должны получать активную в отношении анаэробов терапию меронемом, клиндамицином или метронидазолом. Доказанный псевдомембранозный колит, вызванный *Cl. difficile*, требует назначения ванкомицина *per os* или метронидазола внутривенно.

Инфекции, ассоциированные с катетером, вызванные грампозитивной или грамнегативной флорой, не требуют немедленного удаления катетера при условии проведения адекватной антибактериальной терапии. Удаление катетера показано в случаях, если инфекция вызвана *Candida*, *Aspergillus* и *Mycobacterium* spp. При наличии инфильтратов в легких, которые постепенно разрешаются по мере восстановления в периферической крови количества нейтрофилов, а состояние больного улучшается, разумно сохранить ранее назначенную эмпирическую терапию. При нарастании инфильтративных изменений в легких и/или при отсутствии признаков восстановления уровня нейтрофилов показано назначение противогрибковых препаратов и ванкомицина (линезолида). При наличии интерстициального компонента показано добавление к терапии антибиотиков широкого спектра триметоприма/сульфометоксазола (длительностью не менее 2 нед.) и макролидов (длительностью не менее 3 нед.).

Длительность антибиотикотерапии. При определении длительности применения антибактериальных препаратов в качестве критерия используется сохранение у больного лихорадки и отсутствие восстановления в периферической крови нейтрофилов. Лечение может быть прервано у пациентов из группы низкого риска по развитию инфекции при условии восстановления нейтрофилов > $0{,}5 \times 10^9$/л через 48 ч после нормализации температуры тела. При сохранении тяжелой нейтропении, наличии гемодинамических нарушений или тяжелого мукозита антибиотикотерапия должна продолжаться, по меньшей мере, 10–14 дней (не менее 5–7 дней после нормализации температуры тела). С диагностической целью можно отменить антибиотики у лихорадящего больного со стабильным уровнем нейтрофилов > $0{,}5 \times 10^9$/л в течение не менее 5 дней при отсутствии у него гемодинамических нарушений.

Противогрибковая терапия. До появления менее токсичных производных азола и эхинокандинов амфотерицин В долгое время оставался единственным противогрибковым препаратом. Появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новых антимикотиков, прежде всего из группы азолов и эхинокандинов, позволило несколько стабилизировать ситуацию и добиться повышения эффективности терапии инвазивных микозов.

В настоящее время обнадеживающие данные получены при анализе результатов использования флюконазола в качестве эмпирической терапии. При сравнении флюконазола и амфотерицина В эффективность терапии ко-

леблется от 56 до 75% для флюконазола против 46–66% для амфотерицина. Назначение флюконазола у длительно лихорадящих больных, имеющих нейтропению, у половины из них улучшает течение периода аплазии и самочувствие. Азольные противогрибковые препараты являются одними из наиболее часто используемых средств для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных как *Candida* spp. (флуконазол), так и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории «новых» антимикотиков можно отнести триазолы II поколения: вориконазол (Вифенд®, Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Ноксафил®, MSD Pharmaciuticals) и альбаконазол (J. Uriach & Cía). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол — производными итраконазола. В последнее десятилетие накоплены данные о нарастающей резистентности штаммов *Candida* spp. к азолам при их использовании в качестве эмпирической терапии у пациентов с длительной фебрильной нейтропенией. В таком случае препаратами выбора служат эхинокандины или липидные формы амфотерицина В.

Локальная инфекция, вызванная *Candida* spp., на слизистых вне аплазии кроветворения, хорошо поддается терапии нистатином, азолами или амфотерицином В в ингаляциях, полосканиях или при приеме *per os*. Пациентам в состоянии аплазии с выраженным эрозивно-язвенным поражением слизистых показана системная терапия антимикотиками. Для лечения диссеминированного, почечного и других висцеральных форм кандидоза препаратами выбора являются амфотерицин В в дозе 1,0 мг/кг/день или его липосомальные формы в дозе до 3–5 мг/кг/д, азолы в дозе 8–12 мг/кг/день или эхинокандины в дозе 50–70 мг/м^2/день. В ретроспективных и проспективных исследованиях эти препараты показали одинаковую эффективность как у больных с нейтропенией, так и в случаях нормального гемопоэза, при использовании в максимальных терапевтических дозах (64 против 66% в ретроспективных и 71 против 73% в проспективных исследованиях). Проведенные исследования свидетельствуют, что флюконазол может быть использован в первой линии эмпирической противогрибковой терапии, если только у больного не выделена *C. krusei*.

Документированная инфекция, вызванная *Aspergillus* spp., также поддается терапии амфотерицином В или вориконазолом в течение не менее 14 дней. Новый препарат для лечения аспергиллеза — интраконазол, но его вариабельная биодоступность затрудняет точный расчет дозы. При наличии аспергиллем показано их хирургическое лечение.

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков с отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-b-D-глюкана — важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. В связи с тем, что 1,3-b-D-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Спектр активности эхинокандинов включает *Aspergillus* spp. (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу, вориконазолу,

итраконазолу и амфотерицину В), а также в отличие от других антимикотиков *Pneumocystis jiroveci*. Эхинокандины действуют на некоторые редкие мицелиальные грибы, такие как *Acremonium*, *Curvularia* и *Bipolaris* spp. Эхинокандины не активны против *Cryptococcus*, *Scedosporium* и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с азолами и полиенами. В настоящее время эхинокандины представлены тремя препаратами: каспофунгин (Кансидас®, MSD Pharmaceuticals), микафунгин (Микамин®, Astellas Pharma) и анидулафунгин (Эраксис®, Pfizer).

Эхинокандины могут быть рекомендованы как для эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией, так и для терапии инвазивных форм первичной и резистентной к азолам кандидозной инфекции. В одном из проспективных многоцентровых исследований у 49 детей в возрасте от 3 мес. до 17 лет с инвазивным аспергиллезом (n = 10) и инвазивным кандидозом (n = 39) каспофунгин назначался в качестве первой (n = 32) и второй линии, при неэффективности предшествующей противогрибковой терапии или в связи с ее токсичностью (n = 17). В 50% случаев наблюдался позитивный ответ на терапию. Данные достоверно не отличаются от результатов лечения инвазивных микозов у детей вориконазолом (43%) или липидными формами амфотерицина В (56%).

Геморрагический синдром. Аномалии свертывающей системы чаще встречаются при ОМЛ и значительно реже при ОЛЛ и других злокачественных новообразованиях. У больных наблюдается гипофибриногенемия, увеличение продуктов деградации фибрина, уменьшение С-протеина и антитромбина, удлинение протромбинового времени. Нарушения гемостаза носят комплексный характер и приводят к развитию синдрома ДВС.

Кровоизлияние в ЦНС или другие проявления тяжелого геморрагического синдрома обычно сопровождаются снижением АД, уровня гемоглобина, появлением спутанности сознания и очаговой симптоматики. Пациенту рекомендована КТ или МРТ ЦНС в максимально короткие сроки. Спинномозговая пункция необязательна. Терапия заключается в трансфузиях тромбоцитов, факторов свертывания. При выраженном анемическом синдроме переливается эритроцитарная масса из расчета 10 мл/кг веса больного. Параллельно проводится дегидратационная терапия.

Наиболее часто тяжелый геморрагический синдром встречается в процессе проведения индукции у больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОМЛ М3). Наиболее опасен в этом отношении микрогранулярный вариант ОМЛ (М3v), особенно сочетающийся с выраженным лейкоцитозом. До введения в клиническую практику ATRA® геморрагический синдром был основной причиной летальности в период проведения индукции. В проспективном многоцентровым исследовании 1984–1987 гг. 37 из 268 больных с ОМЛ М3 (14%) погибли от кровотечения. Уже первые клинические исследования по применению ATRA® показали возможность достижения полной гематологической ремиссии без выраженной гипоплазии костного мозга при уменьшении частоты и тяжести геморрагического синдрома. ATRA® влияет на тер-

минальную дифференцировку промиелоцитов. Количество прокоагулянтов, выделяемых бластами, резко снижается и не формируется ДВС-синдром. Применение ATRA® способствовало снижению на 5–6% летальности от кровотечений при проведении индукции ремиссии. В настоящее время летальность, связанная с геморрагическим синдромом, у больных ОМЛ М3, получающих различные схемы ХТ в комбинации с ATRA®, колеблется от 2,4 до 6,5%. При терапии трансретиноидной кислотой примерно у 14% пациентов может возникать так называемый «синдром ATRA®», который характеризуется болями в костях, мышцах, грудной клетке и за грудиной, полисерозитами, формированием респираторного дистресс-синдрома взрослого типа и гипотензией. В лечении этого синдрома ведущую роль играют дексаметазон в дозе 0,5–1 мг/кг/сутки и инфузия кристаллоидов из расчета 2 000–2 500 мл/м^2.

Терапия геморрагического синдрома включает прежде всего адекватную поддержку донорскими тромбоцитами и факторами свертывания. Трансфузия донорских тромбоцитов позволила достоверно снизить частоту развития угрожающих жизни кровотечений. К сожалению, в настоящее время не существует единого мнения по поводу уровня тромбоцитов, необходимого для профилактики и терапии геморрагического синдрома. Ранние исследования свидетельствовали об увеличении риска кровоточивости у больных с уровнем тромбоцитов $< 20 \times 10^9$/л, однако в них тромбоцитопения рассматривалась изолированно, без учета других факторов, влияющих на гемостаз пациентов с выраженным инфекционным синдромом или с клинически значимой кровоточивостью. Такие пациенты требуют поддержания тромбоцитов на более высоком уровне и, следовательно, большего количества их трансфузий. Необходимость профилактических трансфузий тромбоцитов была подтверждена в целом ряде рандомизированных исследований. Среди 255 больных ОМЛ тяжелый геморрагический синдром наблюдался в 21% случаев при уровне тромбоцитов менее 10×10^9/л (менее 20×10^9/л у больных с активным кровотечением или инфекцией) и только в 5,2% — при уровне более 30×10^9/л. При ОМЛ М3 потребность в трансфузиях тромбоцитов выше. Уровнем тромбоцитов, обеспечивающим существенное снижение осложнений, считается 20×10^9/л для пациентов без геморрагического синдрома и не менее 50×10^9/л — для пациентов с активным кровотечением или инфекцией. Рекомендации по трансфузиям тромбоцитов онкологическим и онкогематологическим больным представлены в табл. 6.6.

Тромбоциты содержатся в так называемой тромбоплазме — препарате крови, полученном от донора после разделения цельной крови на фракции. Продукт отличается невысоким содержанием тромбоцитов ($0,3–0,5 \times 10^{11}$/доза) и высоким уровнем контаминации лейкоцитами. Для поддержания адекватного уровня тромбоцитов в крови больному требуется переливание 3–6 доз тромбоплазмы от разных доноров единовременно (из расчета 1 доза/10 кг веса больного). Это существенно увеличивает риск аллоиммунизации и формирования рефрактерности к переливанию тромбоцитов, риск побочных реакций на повторные трансфузии и заражения инфекциями, передающимися через кровь.

Таблица 6.6. Рекомендации по трансфузиям тромбоцитов онкологическим и онкогематологическим больным

Уровень тромбоцитов	Рекомендации
$< 5{,}0 \times 10^9$/л	Трансфузия тромбоцитов
$< 20 \times 10^9$/л	Трансфузия тромбоцитов при наличии инфекционного синдрома, минимальных проявлений геморрагического синдрома (петехии), в течение всего периода после ХТ/ВДХТ, когда восстановления тромбоцитов не ожидается в течение ближайших суток, также перед проведением пункции костного мозга и спинномозговой пункции
$< 50 \times 10^9$/л	Трансфузия тромбоцитов при наличии геморрагического синдрома, не приводящего к нарушениям гемодинамики, перед малыми хирургическими вмешательствами
$< 100 \times 10^9$/л	Перед большими оперативными вмешательствами, при развитии кровотечений, угрожающих жизни
Частные случаи	
Острый промиелоцитарный лейкоз	Активное кровотечение или в процессе индуктивной терапии: тромбоциты менее 50×10^9/л (трансфузии, как правило, дважды в день); Стабильное состояние: тромбоциты менее 20×10^9/л
Другие формы ОМЛ	Активное кровотечение, температура выше 38 °С, инвазивные манипуляции: тромбоциты менее 20×10^9/л; Стабильное состояние: тромбоциты менее 10×10^9/л

Тромбоконцентрат, полученный на сепараторе крови от одного донора, содержит в среднем $2{,}5–4{,}0 \times 10^{11}$ тромбоцитов в одной дозе и обеспечивает потребности больного любого веса. Он значительно беднее лейкоцитами, что позволяет снизить риск аллоиммунизации. С этой же проблемой призваны бороться такие методы лейкоцитарной деплеции, как облучение продуктов крови ионизирующим излучением, ультрафиолетом, применение лейкоцитарных фильтров. Тромбоконцентрат, приготовленный на некоторых сепараторах, где предусмотрены встроенные лейкоцитарные ловушки, изначально содержит малое количество лейкоцитов (менее $1{,}0 \times 106$/л) и не требует применения других методов лейкоцитарной деплеции.

Поддержание уровня факторов свертывания — необходимое звено в комплексной терапии геморрагического синдрома. Трансфузии свежезамороженной плазмы осуществляются из расчета не менее 15–20 мл/кг веса больного ежедневно при наличии у него признаков кровотечения или при снижении уровня фибриногена. Трансфузии криопреципитата или очищенных отдельных факторов свертывания наиболее выгодны с точки зрения малого объема и возможности прицельной коррекции, но пока не получили широкого распространения в России в связи с их высокой стоимостью.

Роль гепарина в комплексной терапии ДВС-синдрома остается противоречивой. Имеющиеся в литературе сведения о снижении летальности, связанной с геморрагическим синдромом, в группах больных, получивших гепарин в качестве профилактики или терапии, следует интерпретировать очень осторожно, поскольку они объединяют малое число наблюдений и не носят рандомизированного или контролируемого характера.

Применение ингибиторов фибринолиза и протеаз, таких как эпсилон-аминокапроновая кислота и апротинин, также не может быть рекомендовано в рутинной клинической практике. Более того, имеются сведения об увеличении риска тромбоэмболических осложнений при применении этих групп препаратов, особенно на фоне терапии ATRA.

Анемический синдром. Снижение уровня гемоглобина у онкологических больных наблюдается как вследствие инфильтрации костного мозга бластами, так и в результате получаемой ХТ. Анемия у этих больных развивается относительно медленно и переносится удовлетворительно. К симптомам, связанным с анемией, относятся повышенная утомляемость, одышка в покое или при физической нагрузке, тахикардия. Кроме того, у больных с низким уровнем гемоглобина в периферической крови резко нарушаются обменные процессы в тканях и развивается гемическая гипоксия. Как показывают проведенные исследования, все вышеописанные симптомы развиваются у больных с анемией при уровне гемоглобина менее 7,0 г/дл. Однако в индуктивную фазу ХТ, когда у больных имеются проявления инфекционного и геморрагического синдромов, большинством центров рекомендуется поддерживать гемоглобин на уровне 8–10 г/дл. Наряду с уровнем гемоглобина необходимо учитывать выраженность клинических проявлений анемии, таких как астенический синдром, тахикардия, а также наличие инфекции или органотоксичности ХТ. Трансфузии эритроцитарной массы осуществляются из расчета 8–15 мл/кг со скоростью 4–8 мл/кг/ч.

Аллоиммунизация и снижение уровня тромбоцитов — наиболее значимые проблемы, связанные с переливанием эритроцитарной массы. Аллоиммунизация может быть предупреждена тщательным подбором доноров с учетом не только системы АВО и фенотипа резус-фактора, но и Kell, а также деплецией лейкоцитов. При массивных гемотрансфузиях наблюдается достоверное снижение уровня тромбоцитов, связанное с формированием микроагрегатов (состоящих в основном из тромбоцитов и лейкоцитов, содержащихся в эритроцитарной массе), и секвестрации тромбоцитов в селезенке. Для предупреждения осложнений, связанных с трансфузиями эритроцитарной массы, рекомендовано облучение продуктов крови в дозе 15–30 Гр или использование лейкоцитарных фильтров с порами 40 мкм.

Применение эритропоэтинов у больных острыми лейкозами не показало своей эффективности в связи с длительной и глубокой аплазией, развивающейся в результате ХТ, а следовательно, отсутствия клеток-мишеней для действия экзогенных и эндогенных цитокинов. Более того, имеются данные о том, что применение эритропоэтинов у больных различными формами рака может стимулировать рост опухолевых клеток и тем самым снижать безрецидивную и общую выживаемость.

Гиперлейкоцитоз. На момент установления диагноза уровень лейкоцитов более 100×10^9/л встречается в 9–13% детей с ОЛЛ и в 5–22% — с ОМЛ. Основные причины гибели больных с гиперлейкоцитозом — кровоизлияния в ЦНС, тромбоз центрального венозного синуса, респираторный дистресс-

синдром и метаболические нарушения, связанные с синдромом лизиса опухоли. Риск осложнений достоверно возрастает при уровне лейкоцитов более 300×10^9/л. Симптомы, наблюдающиеся при высоком уровне лейкоцитов, включают одышку, нарушение зрения и сознания, наблюдается ацидоз и гипоксия. Мероприятия по преодолению осложнений, связанных с гиперлейкоцитозом, включают инфузионную терапию, борьбу с ацидозом и применение аллопуринола. Роль обменных трансфузий крови и лейкоцитофереза при гиперлейкоцитозе остается противоречивой. В нерандомизированных исследованиях лейкоцитоферезы позволяли снизить риск развития синдрома острого лизиса опухоли у больных с ОЛЛ. Процедура удовлетворительно переносится больными, однако, как правило, не позволяет существенно снизить уровень лейкоцитов в периферической крови. У больных с ОМЛ отмечалось снижение уровня лейкоцитов после сеанса не более чем на 30%, что не влияло на вероятность достижения ремиссии. Также остается недоказанной возможность снижения риска кровоизлияний в ЦНС у больных ОМЛ после лейкафереза. Существенные трудности связаны с обеспечением адекватного венозного доступа у маленьких детей и применением антикоагулянта в процессе процедуры.

Синдром острого лизиса опухоли. Синдром острого лизиса опухоли характеризуется гиперкалиемией, гиперфосфатемией и гиперурикемией. Вторично наблюдаются гипокальциемия и острая почечная недостаточность. Синдром наблюдается в первые дни от начала специфической терапии. В группу риска входят больные с гиперлейкоцитозом, повышенным на момент начала терапии уровнем мочевой кислоты и ЛДГ в сыворотке крови. Имеются сведения о том, что данный синдром чаще развивается у детей старшего возраста. Это может быть обусловлено снижением с возрастом физиологической способности почек выводить мочевую кислоту. У больных с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли особое внимание следует обратить на изменения суточного диуреза, симптомы гипокальциемии, включающие рвоту, анорексию, мышечные спазмы и фасцикуляции. Биохимические анализы включают оценку уровня натрия, калия, хлоридов, кальция, фосфора, мочевины и креатинина в сыворотке крови. При повышении уровня калия в сыворотке крови требуется ЭКГ.

Терапия синдрома острого лизиса опухоли включает гидратацию из расчета не менее 3 000 мл/м^2. Обязательно применение раствора гидрокарбоната натрия из расчета 50–100 ммоль/л инфузионного раствора с целью поддержания pH мочи на уровне 7,0–7,5 и удельного веса мочи не более 1 010. При уровне pH более 7,5 формируются гипоксантиновые конкременты, а при pH более 8,0 выпадает в осадок фосфат кальция. Инфузия гидрокарбоната натрия прекращается с началом ХТ. Применение аллопуринола, ингибирующего ксантиноксидазу — фермента, переводящего гипоксантин и ксантин в мочевую кислоту, существенно снижает выраженность симптомов острого лизиса. При уровне калия более 6,0 ммоль/л могут появляться нарушения ритма сердца на ЭКГ, расширение QRS-комплекса. Необходимо немедленно

прекратить поступление калия извне и начать терапию препаратами, связывающими калий (Kayexalate®), из расчета 1 г/кг с 50%-м сорбитолом. Эффективно для снижения уровня калия введение кальция глюконата (100–200 мг/кг) и инсулина (1 ед./кг в 20%-й глюкозе). Эти препараты способствуют внутриклеточному току калия и снижают его концентрацию в плазме. Если гиперурикемия, креатининемия и симптомы острой почечной недостаточности увеличиваются, необходим гемодиализ.

Гиперкальциемия. Уровень кальция в сыворотке более 3,0 ммоль/л нарушает функционирование всех систем организма, а более 5,0 ммоль/л может быть опасен для жизни. Симптомы, сопровождающие гиперкальциемию, включают рвоту, анорексию, развитие динамической кишечной непроходимости, аритмию, брадикардию, полиурию, гипотонию, ступор и кому.

Терапия заключается в активной гидратации и применении петлевых диуретиков. Оправдано применение стероидов в дозах 1–2 мг/кг/сутки. Назначение экзогенного кальцитонина (Миокальцик®) позволяет добиться быстрого снижения уровня кальция, однако к этому препарату быстро развивается устойчивость. Применение бифосфонатов (памидроната и этидроната) у взрослых позволяет полностью контролировать уровень кальция. Опыт применения данной группы препаратов в педиатрической практике ограничен, однако его эффективность несомненна.

Антиэметическая терапия. Для контроля тошноты и рвоты, возникающих в процессе ХТ детей с острыми лейкозами, рекомендовано применение антагонистов 5-HT_3-рецепторов. К ним относятся ондансетрон (Зофран®), гранисетрон (Китрил®) и трописетрон (Новобан®). Они различаются по степени сродства к рецепторам серотонина и по длительности эффекта. Ондансетрон эффективен при назначении в дозе 0,15 мг/кг за 30–60 мин до начала ХТ. При ХТ средней эметогенности требуется назначение ондансетрона 3 раза в сутки. Имеются сообщения об эффективном применении препарата в дозе 0,45 мг/кг однократно в сутки. Трописетрон можно назначать однократно в сутки в дозе 5 мг или 0,2 мг/кг, учитывая его большой период полувыведения. Антиэметогенное действие антагонистов 5-HT_3 усиливается при комбинации с дексаметазоном.

К сожалению, действие этой группы препаратов на отсроченную рвоту ограничено. Применение производных фенотиазина (хлорпромазин, этаперазин) эффективно при наличии у больного повышенной тревожности и в случае отсроченной рвоты, однако сопровождается целым рядом побочных эффектов. Частично решить эту проблему позволяет продленная инфузия малых доз производных фенотиазина. Увеличению антиэметического действия фенотиазинов, уменьшению экстрапирамидных эффектов и предупреждению развития синдрома отмен способствует назначение антигистаминных препаратов, таких как дифенилгидрамин (Димедрол®). Антагонист центральных и периферических допаминовых рецепторов — метоклопрамид (Церукал®) обладает умеренным антиэметогенным действием в дозе 1–2 мг/кг на введение. Короткий период полужизни препарата диктует необходимость

применять его через каждые 3–4 ч, что увеличивает риск побочных эффектов, особенно у детей. Метоклопрамид в комбинации с дифенилгидрамином и дексаметазоном наиболее эффективен для профилактики отсроченной рвоты. Другие группы препаратов, такие как производные бензодиазепина, скополамин и каннабиоиды, не имеют самостоятельного значения.

Терапия болевого синдрома. Мукозит и поражение костной системы — основные причины болевого синдрома у онкологических больных, получающих ХТ. Интенсивность болей столь велика, что в данном случае не оправдано применение НПВС. Первой линией терапии являются морфин и его производные. При наличии у больного стабильного венозного доступа рекомендовано введение препаратов в виде 24 ч инфузии. Начальная доза морфина в этом случае составляет 0,03–0,04 мг/кг/ч. Не рекомендовано превышать суточную дозу в 2 мг/кг. Синтетический опиоид фентанил обладает в 50 раз более мощным анальгезирующим потенциалом, чем морфин. При внутривенном введении действие фентанила короче, чем других наркотических анальгетиков, в связи с высоким сродством к липидам и быстрым распределением в тканях организма. Это свойство привело к созданию новой лекарственной формы — пластыря с фентанилом, позволяющего использовать трансдермальный путь введения.

Парентеральное питание. Одной из важных проблем, возникающих в процессе терапии злокачественных опухолей, является обеспечение адекватного пищевого и витаминного статуса больного. При недостаточном питании возникают или усугубляются астения, анемический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, ацидоз, гипоальбуминемия, мышечная атрофия, удлиняется период аплазии. Потеря массы тела более 10% у детей и 5% у взрослых в процессе лечения неблагоприятно сказывается на результатах терапии, увеличивает летальность и снижает выживаемость. При интенсивном лечении при часто возникающих мукозитах обычно трудно обеспечить адекватное энтеральное питание, даже с учетом наличия на рынке сбалансированных специальных смесей и составов. Частичное или полное парентеральное питание проводится концентрированными растворами глюкозы из расчета 12–15 г/кг и аминокислотами из расчета 1–2 г/кг в зависимости от возраста больного (у маленьких детей потребность в белке больше). При продолжительности парентерального питания более 10–14 дней рассматривается вопрос о назначении жировых эмульсий из расчета 2 г/кг ежедневно или через день. Суточные потребности в калориях зависят от возраста и составляют 75–90 ккал/кг для детей 1–8 лет и 30–50 ккал/кг у более старших. Калорийность на 20–30% обеспечивается за счет липидов, 50–60% — за счет углеводов и на 10–20% — белков. Суточная потребность в электролитах составляет 2–4 ммоль/кг для натрия, 1,5–2 ммоль/кг для калия. Потребность в кальции и магнии составляет 0,15–0,2 ммоль/кг веса больного в сутки. Одновременно необходимо учитывать суточную потребность в витаминах, особенно группы В. К осложнениям полного парентерального питания относятся нарушения печеночных тестов (обычно возникающих после первой недели терапии)

и холестаз. Особенно быстрое увеличение уровня трансаминаз и билирубина увеличивается при избыточном поступлении глюкозы в организм и связано с повышенным отложением гликогена в печени. Лечение данного синдрома заключается в частичной замене глюкозы липидными эмульсиями. Нарушение толерантности к глюкозе также относится к одному из осложнений парентерального питания.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений, коррекция тромбоцитопении и анемии, возникающих у детей в процессе проведения современных протоколов, терапия метаболических нарушений, адекватное обезболивание являются необходимым компонентом современной терапии острых лейкозов. Сопроводительная терапия позволяет не только существенно снизить летальность этой категории больных, но и значительно интенсифицировать специфическую терапию и тем самым повысить процент достижений полных ремиссий и бессобытийную выживаемость.

Глава 7 Особенности анестезиологического пособия и реанимации в детской онкологии

Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств

В детской онкохирургии оперативные вмешательства носят разнообразный характер: от так называемых малых операций по поводу небольших, поверхностно расположенных новообразований до крайне травматичных и продолжительных абдоминальных и торако-абдоминальных вмешательств с массивной лимфодиссекцией. В последние годы выполняются оперативные вмешательства, получившие название циторедуктивных, задача которых — удаление максимально большого массива опухолевых узлов с целью оптимизации условий для последующей ХТ.

Тактика анестезиологического обеспечения операций у детей с онкологической патологией во многом определяется объемом оперативного вмешательства, зависящего, в свою очередь, от характера опухолевого поражения — вида и локализации новообразования, стадии процесса, влияния предшествующей терапии (ХТ, ЛТ). Не меньшее значение для исхода оперативного вмешательства имеет функциональное состояние органов и систем организма ребенка.

Объем обследования в предоперационный период. Тщательное обследование больного с целью выявления отклонений в деятельности жизненно важных органов, включающее сбор анамнеза, данные осмотра, лучевых, радиоизотопных и лабораторных исследований.

1. Исследования крови (гематокрит, гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, групповая и резус-принадлежность, показатели коагулограммы).
2. Биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, билирубин общий и прямой, мочевина и креатинин, ионограмма плазмы, индикаторные и секреторные ферменты печени, показатели кислотно-основного состояния [КОС]).
3. Оценка выделительной и концентрационной способности почек.
4. ЭКГ-исследование (при выявленных нарушениях необходима консультация детского кардиолога).
5. По показаниям консультация больного у невропатолога, аллерголога, лор-врача, окулиста и других специалистов.
6. Определение степени операционно-анестезиологического риска, необходимость соответствующей предоперационной подготовки.
7. Выбор метода анестезии.

Принципы предоперационной подготовки

1. Устранение или максимальная коррекция нарушения водного и солевого обмена, КОС, белково-энергетической недостаточности с помощью инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) и парентерального питания.
2. Перед экстренными операциями коррекция нарушений, связанных с основной причиной, проводится в крайне сжатые сроки и требует максимального восстановления центральной и периферической гемодинамики, тканевой перфузии и транспорта кислорода.
3. Объем и состав ИТТ определяются характером патологии. При заболеваниях, сопровождающихся значительными потерями воды и солей (кишечная непроходимость, перитонит, кишечные свищи), необходима инфузия электролитных изотонических растворов (см. разд. «Кристаллоиды»).
4. Трансфузия эритроцитарной массы показана при выраженной анемии (не менее 90 г/л), необходима гемотрансфузия. При гипоальбуминемии (менее 30 г/л) назначается альбумин. Свежезамороженная плазма в качестве плазмозаменителя не используется. Она применяется строго по показаниям при нарушениях гемостаза.
5. Коррекция центральной гемодинамики основывается на объемном возмещении потерянной жидкости и применении (по показаниям) инотропных средств (β-доза допамина 3–5 мкг/кг/мин). При сосудистой недостаточности используют допамин в α-дозе (5–10 мкг/кг). Вводят глюкокортикоиды.

Общая анестезия. Современная концепция общей анестезии опирается главным образом на такие понятия, как адекватность, компонентность и безопасность. Под адекватностью анестезии понимается не только ее эффек-

тивность, но и соответствие характеру, выраженности и длительности операционной травмы. Основными задачами современной общей анестезии являются следующие:

1) торможение психического восприятия (гипнотическое состояние или глубокая седация);
2) блокада болевой (афферентной) импульсации (анальгезия);
3) торможение вегетативных реакций (гипорефлексия);
4) при необходимости — выключение двигательной активности (миоплегия).

Безопасность анестезии трактуется как использование безопасных для пациента методов и средств, применяемых в анестезиологии. Оценка безопасности предстоящего оперативного вмешательства или диагностической процедуры проводится на основе всестороннего анализа состояния больного, степени подготовленности к оперативному вмешательству, оценке тяжести планируемого вмешательства, готовности анестезиологической службы к возможным осложнениям.

Средства индукции и поддержания анестезии должны обладать следующими качествами:

- быстрота наступления эффекта;
- легкость введения;
- низкая вязкость раствора;
- безболезненность при введении;
- минимальное влияние на кардиореспираторную систему;
- отсутствие других побочных явлений.

Большой вклад в развитие безопасности анестезии внесла разработка концепции сбалансированной анестезии, предусматривающей использование лекарственных средств с различной точкой приложения, но суммарно обеспечивающей адекватную анестезиологическую защиту при различных оперативных вмешательствах: транквилизаторы, нейролептики, анальгетики, миорелаксанты.

Ингаляционная анестезия у детей используется чаще, чем у взрослых. Применяется как самостоятельный метод и как компонент общей сбалансированной анестезии. В последние десятилетия в связи с совершенствованием наркозно-дыхательной аппаратуры и мониторинга все шире применяют реверсивный контур по системе низко-поточной анестезии (low flow anaesthesia и minimal flow anaesthesia) с общим газотоком менее 1 л/мин.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе широко обсуждается практика применения ингаляционных анестетиков разных поколений, таких как галотан (флюотан, фторотан, наркотан), энфлуран (этран), изофлуран (форан, аэрран), севофлуран (севоран), десфлуран (супран), ксенон, закись азота. По силе анестетического потенциала фторсодержащие анестетики могут быть ранжированы в соответствии с МАК по убывающей: галотан, изофлуран, энфлуран/севофлуран и десфлуран.

У детей севофлуран (севоран, ултан) является анестетиком выбора для вводного наркоза. Индукция анестезии протекает быстро и комфортно, чему

способствуют приятный запах и отсутствие раздражения дыхательных путей. Время индукции значительно короче, чем при использовании энфлюрана, и в 1,5–2 раза, чем галотана. Также быстро и комфортно протекает пробуждение после наркоза, так как севофлуран элиминируется быстрее галотана.

По силе анальгетического эффекта севофлуран считается более слабым при сравнении с галотаном и изофлураном. Его действие на гемодинамику незначительно: он умеренно понижает АД, сердечный выброс и общее периферическое сопротивление. Целесообразно использовать положительные качества ингаляционных анестетиков при их сочетанном применении. Считается рациональным проведение индукции анестезии галотаном или севофлураном, а поддержание анестезии — изофлураном.

Закись азота (в потоке кислорода) применяется как компонент общей анестезии, как правило, в комбинации с внутривенными анестетиками.

Динамичное наблюдение за кардиореспираторными показателями во время общей анестезии — одно из обязательных условий, повышающих безопасность больного. При проведении вентиляции с высоким газотоком (HFA) обязательными для мониторирования являются следующие показатели:

1) парциальное давление кислорода на вдохе (FiO_2); предусмотрено на современных наркозных аппаратах;
2) парциальное давление CO_2 в конечной порции выдыхаемой газовой смеси (Pet CO_2).

При проведении вентиляции с низким (LFA) и минимальным (MFA) газотоком необходимы данные о концентрации галогеносодержащих анестетиков на выдохе (C_{cx}an).

Неингаляционная общая анестезия. Для поддержания анестезии современными средствами внутривенной анестезии важными условиями являются:

- возможность использования препарата в режиме титрования;
- применение в виде болюсов и продолжительной инфузии;
- быстрое и полное восстановление пациента после анестезии.

Гипнотики и седативные средства реализуют выключение или депрессию сознания пациента. В качестве гипнотиков в настоящее время в анестезиологии используются препараты различных фармакологических групп: барбитураты, кетамин, пропофол, бензодиазепины.

В современной анестезиологии барбитураты используются все реже, однако остаются препаратами резерва.

Тиопентал-натрий с целью индукции анестезии применяют внутривенно в дозе 4–6 мг/кг, у детей в возрасте до года — 5–8 мг/кг. Потеря сознания наступает через 20–30 с и продолжается 3–5 мин. Если требуются поддерживающие дозы, они составляют 0,5–2 мг/кг. У детей чаще используют 1% раствор тиопентал-натрия.

Гексенал по своим свойствам мало отличается от тиопентала. Детям его вводят внутривенно в виде 1% раствора в дозах, аналогичных тиопенталу.

Кетамин (кеталар, кетанест, калипсол) — дериват фенциклидина; обладает наркотическими и анальгетическими свойствами. При его введении сохра-

няются гортанный, глоточный и кашлевой рефлексы. У детей используется широко как для индукции, так и для поддержания анестезии (табл. 7.1). Введение кетамина сопровождается стимуляцией гемодинамики — повышение АД и частоты сердечных сокращений на 20–30%. Кетамин обладает бронходилятирующим эффектом, что связано с его β-адренергической активностью. Удобен для индукции в виде внутримышечных инъекций; можно вводить сублингвально и интраназально, а также *per os* в сиропе.

Таблица 7.1. Дозировки кетамина у детей

Возраст	Доза при внутримышечном введении	Доза при внутривенном введении
До 1-го года	10–13 мг/кг	
1–6 лет	8–10 мг/кг	1,5–2 мг/кг
Старше 6 лет	6–8 мг/кг	
Наступление эффекта	4–5 мин	30–40 с
Длительность действия	16–20 мин	5 мин
Постоянная инфузия	–	0,5–3 мг/кг/ч

Из побочных эффектов наиболее грозным является респираторная депрессия, развитие которой возможно при быстром болюсном введении препарата. Введение кетамина может сопровождаться спонтанными движениями, увеличением внутричерепного и внутриглазного давления. Во избежание побочных явлений перед введением кетамина вводят препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, мидазолам).

Кетамин, как препарат для мононаркоза, может использоваться при проведении болезненных манипуляций, катетеризации центральной вены и перевязках, малых хирургических вмешательствах. К противопоказаниям к применению кетамина относят патологию ЦНС, связанную с внутричерепной гипертензией, артериальную гипертензию, эпилепсию, психические заболевания, гиперфункцию щитовидной железы.

Пропофол (дипривan, пропофол-липуро) — короткодействующий гипнотик, вызывающий в течение 30–40 с потерю сознания (у взрослых в дозе 2 мг/кг продолжительность около 4 мин) с последующим быстрым восстановлением. При индукции анестезии у детей дозировки пропофола значительно выше, чем у взрослых (рекомендуемая доза для взрослых составляет 2–2,5 мг/кг, для детей младшего возраста — 4–5 мг/кг). Отличительной чертой пропофола является быстрое восстановление сознания после окончания его введения. Пропофол подавляет гортанно-глоточные рефлексы, что позволяет успешно использовать введение ларингеальной маски. Снижает ВЧД, давление спинномозговой жидкости, обладает противорвотным действием, не вызывает освобождение гистамина.

Пропофол является наиболее приемлемым гипнотиком для проведения так называемой тотальной внутривенной анестезии, так как позволяет постоянно титровать уровень анестезии и хорошо сочетается с опиатами, кетамином, мидазоламом и другими препаратами.

При быстром введении пропофол вызывает депрессию дыхания, дозозависимую артериальную гипотонию.

В препарате *пропофол-липуро* в отличие от других пропофолов в качестве системы доставки лекарственного вещества использована жировая эмульсия МСТ/ЛСТ. Благодаря этому его водная составляющая содержит существенно меньшую концентрацию активного вещества (свободного пропофола), обусловливающего болевой синдром во время введения. Это приводит к значительному снижению боли во время инъекции при сохранении эффективности препарата. Эти преимущества подтверждены в педиатрии рандомизированными исследованиями (уровень В), вследствие чего у пациентов детского возраста в Германии пропофол-липуро является препаратом выбора благодаря отличной переносимости и высокой безопасности.

Бензодиазепиновые производные (бензодиазепины) относятся к классу транквилизаторов, однако в анестезиологии занимают место и седативных средств, и гипнотиков.

Диазепам (седуксен, реланиум, сибазон) оказывает успокаивающее, седативное; снотворное, противосудорожное, миорелаксирующее действие. Усиливает действие наркотических, анальгетических, нейролептических средств. Используется в анестезиологии для премедикации внутримышечно в дозе 0,2–0,4 мг/кг, внутривенно как компонент анестезии для индукции (0,2–0,3 мг/кг), для поддержания анестезии в виде болюсов или постоянной инфузии. У детей в отличие от взрослых не вызывает психическую депрессию. Среди побочных явлений, связанных с применением диазепама, может иметь место артериальная гипотония после быстрого внутривенного введения препарата, чаще при гиповолемии.

Мидазолам (дормикум) нашел широкое применение в педиатрической анестезиологии за счет значительно большей управляемости, чем диазепам. Помимо снотворного, седативного, противосудорожного, миорелаксирующего действия мидазолам вызывает антероградную амнезию. При интраназальном введении доза препарата снижается, а быстрота эффекта приближается к внутривенному, так как в этом случае препарат минует печеночную циркуляцию.

Для премедикации мидазолам у детей часто применяется как единственное средство:

- через рот в дозе 0,75 мг/кг для детей от 1 до 6 лет, 0,4 мг/кг у детей 6–12 лет; действие проявляется через 10–15 мин;
- внутримышечно в дозе 0,2–0,3 мг/кг;
- ректально в дозе 0,5–0,7 мг/кг (эффект наступает через 7–8 мин);
- интраназально (или интрабуккально) в каплях детям до 5 лет в дозе 0,2 мг/кг (эффект наступает в течение 5 мин).

Мидазолам широко используется как компонент анестезии для индукции (внутривенно 0,15–0,3 мг/кг) и поддержания анестезии в виде его постоянной инфузии в режиме титрования со скоростью от 0,1 до 0,6 мг/кг/ч и ее прекра-

щением за 15 мин до конца операции. Мидазолам хорошо сочетается с различными препаратами (дроперидол, опиоиды, кетамин).

Среди побочных явлений, как и у диазепама, возможно умеренное снижение АД у больных с гиповолемией, угнетение дыхания при быстром внутривенном введении. Аллергические реакции крайне редки.

Специфический антагонист мидазолама флумазенил (анексат) вводится в дозе 0,2–0,4 мг/кг до планируемого пробуждения.

Дроперидол применяется в премедикации в комбинации с анальгетиками и с бензодиазепинами. Являясь нейролептиком бутирофенонового ряда, дроперидол обладает достаточным по силе седативным эффектом. Он потенцирует эффект снотворных и анальгетических средств, обладает выраженным противорвотным действием, оказывает α-адренолитический эффект, обладает местноанальгетическим и антиаритмическим действием. С целью премедикации дроперидол вводят внутримышечно за 30–40 мин до операции в дозе 1–5 мг/кг. Для индукции применяется внутривенно в дозе 0,2–0,5 мг/кг, обычно вместе с фентанилом, создавая эффект нейролептанальгезита. При необходимости вводится повторно для поддержания анестезии в дозах 0,05–0,07 мг/кг.

Побочные эффекты выражаются, как и у других препаратов бутирофенонового ряда, в виде экстрапирамидных расстройств. Возможна выраженная гипотензия у больных с гиповолемией.

Анальгетики

Морфин — классический наркотический анальгетик. Для сравнения с другими анальгетиками анальгетическая сила морфина принята за единицу. Дозы для индукции у детей внутривенно 0,05–0,2 мг/кг; для поддержания — 0,05–0,2 мг/кг внутривенно каждые 3–4 часа. Используется и эпидуральное введение морфина. Среди побочных эффектов морфина наибольшую опасность представляет респираторная депрессия. Возможно также повышение ВЧД, спазм сфинктеров, тошнота и рвота, при внутривенном введении может наблюдаться гистамин-эффект с системной гипотензией.

Тримеперидин (промедол) — синтетический опиоид, используемый для премедикации и послеоперационной аналгезии в дозах 1 мг/год жизни, но не более 10 мг внутримышечно.

При индукции анестезии внутривенно вводят 0,4–0,6 мг/кг, в период поддержания анестезии — 0,2–0,4 мг/кг через 40–50 мин. После внутримышечного введения промедол быстро адсорбируется. По сравнению с морфином промедол обладает более слабой анальгетической силой, однако он меньше угнетает дыхание, в меньшей степени выражены гистамин-эффект и возбуждение рвотного центра.

Фентанил — в настоящее время это наиболее часто используемый синтетический наркотический анальгетик. По анальгетической активности фентанил в 100 раз превосходит морфин. Практически не изменяет АД, не вызывает освобождения гистамина.

Используется у детей: для премедикации (внутремышечное введение за 30–40 мин до операции 0,002 мг/кг); для индукции (внутривенно 0,002–0,01 мг/кг; вводится со скоростью 1 мл/мин), для поддержания (0,001–0,004 мг/кг каждые 20 мин болюсно или в виде инфузии).

В России разрешено применение опиоидов из фармакологической группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Это: бупренорфин (норфин, темгезик), налбуфин (нубаин), буторфанол (морадол, стадол), пентазоцин (фортрал, лексир). Анальгетическая сила этих препаратов недостаточна для использования их в качестве основного анальгетика при оперативных вмешательствах, поэтому сферой применения препаратов служит главным образом послеоперационное обезболивание.

Налоксон — прямой опиоидный антагонист наркотических анальгетиков, блокирующий опиатные рецепторы, устраняя угнетение дыхания и анальгезию. Используют при передозировке наркотических анальгетиков и для ускорения выхода из наркоза. Детям вводится внутривенно из расчета 0,01 мг/кг. Длительность действия составляет около 30 мин.

Миорелаксанты используют для выполнения интубации трахеи в период вводного наркоза и с целью поддержания миоплегии в течение оперативного вмешательства. В зависимости от механизма действия миорелаксанты можно разделить на две большие группы: деполяризующие и недеполяризующие.

К деполяризующим миорелаксантам относят суксаметоний (листенон, дитилин), который по химическому строению может рассматриваться как удвоенная молекула ацетилхолина. Используют суксаметоний в виде 1–2% раствора из расчета 1–2 мг/кг веса внутривенно.

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие особенности:

- сравнительно медленное наступление начала действия;
- короткая, средняя или большая продолжительность действия;
- в отличие от деполяризующих миорелаксантов введение препаратов недеполяризующего ряда не сопровождается мышечными фибрилляциями;
- прекращение действия под влиянием антихолинэстеразных препаратов;
- восстановление нейромышечной проводимости во многом зависит от функции почек и печени;
- практически все недеполяризующие релаксанты обладают гистаминэффектом.

Классическим представителем недеполяризующих миорелаксантов является *тубокурарин хлорид* (тубарин). Длительность действия тубакурарина составляет 35–45 мин.

К миорелаксантам длительного действия относятся *панкуроний бромид* (павулон) и *пипекуроний бромид* (ардуан), являющиеся стероидными соединениями, не обладающими гормональной активностью. Мышечная релаксация продолжается 40–50 мин; время 90% восстановления мышечных сокращений составляет около 65 минут.

К миорелаксантам средней продолжительности относится *атракуриум бенсилат* (тракриум). Внутривенное введение атракуриума в дозах 0,3–0,6 мг/кг позволяет выполнить интубацию трахеи через 1,5–2 мин. Длительность действия 20–35 мин. Атракуриум удобен при использовании в виде постоянной инфузии, когда скорость его введения составляет 0,4–0,5 мг/кг/ч. Период восстановления занимает 35 мин. В рекомендуемых дозировках не влияет на гемодинамику, препарат не кумулируется; параметры блока не зависят от функции печени и почек.

Векуроний бромид (норкурон) – стероидное соединение, миорелаксант средней продолжительности действия; в дозе 0,08–0,1 мг/кг позволяет провести интубация трахеи в течение 2 мин и вызывает блок длительностью 20–35 мин; при повторном введении – до 60 мин.

Мивакуриум хлорид (мивакрон) – единственный недеполяризующий нейромышечный блокатор короткого действия, производное изохинолинового ряда. После введения мивакуриума в дозах 0,2–0,25 мг/кг интубация трахеи возможна через 1,5–2 мин. Длительность нейромышечного блока составляет ½–⅓ продолжительности эффекта миорелаксантов средней длительности и в 2–2,5 раза больше суксаметония. Может вводиться в виде инфузии — у взрослых начальная скорость 10 мкг/кг/мин с постепенным снижением до 6 мкг/кг/мин. У детей раньше начало и короче действие, чем у взрослых. Мивакуриум имеет исключительные параметры восстановления блока; в 2,5 раза короче векурониума и в 2 раза — атракуриума; 95% восстановление происходит у взрослых быстрее 20 мин, у детей — 15 мин.

Рокуроний (эсмерон) – недеполяризующий миорелаксант средней длительности действия, синтезирован в целях кратковременной миорелаксации, обеспечивающей эндотрахеальную интубацию. Не блокирует автономные ганглии, не подвергается метаболизму и элиминируется в основном с желчью, в меньшей степени — через почки. Клиническая продолжительность действия составляет от 15,4 до 40 мин, период восстановления нейромышечной проводимости – 45,2 + 5,3 мин. Детям назначают начальную дозу 0,6 мг/кг. Поддерживающая доза 0,075–0,125 мг/кг, инфузионно 0,012 мг/кг/мин.

Общая сбалансированная анестезия. Концепция общей сбалансированной анестезии условно разделена на компоненты, реализующие создание и поддержание гипнотического состояния (медикаментозного сна), анальгезии, тотального нейромышечного блока с помощью миорелаксантов и искусственную вентиляцию легких. Дополнительным компонентом является нейровегетативное торможение, осуществляемое препаратами различных фармакологических групп (нейролептиками, ганглиоблокаторами и др.). Анальгезия, как правило, обеспечивалась внутривенным введением наркотических анальгетиков (фентанил, промедол).

В настоящее время считается доказанным, что общая анестезия на основе ингаляционных или внутривенных анестетиков не может считаться достаточной для надежной блокады ноцицептивных потоков из зоны оперативно-

го вмешательства и не предотвращает ответную реакцию на хирургические стрессоры.

Следствием неполноценной защиты ЦНС при неадекватной анестезии могут явиться изменения реактивности (сенситизация) ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга с последующим формированием нейропластических изменений, что служит основой формирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Это означает, что нейроаксиальная блокада имеет преимущества перед общей анестезией в отношении адекватности защиты больного от хирургической травмы.

В настоящее время в качестве надежного анальгетического компонента общей сбалансированной анестезии рассматриваются нейроаксиальные блокады, как периферические (регионарные), так и центральные (эпидуральные).

Современные методы центральной проводниковой анестезии, главным образом эпидуральной, позволяют решать конкретные задачи, которые ставит оперативное вмешательство перед анестезиологом, такие как: 1) необходимость в сенсорной блокаде без моторного блока; 2) помимо сенсорной блокады необходимость в создании моторного блока на определенное время; 3) необходимость эпидуральной блокады для блокирования нескольких сегментов (торако-абдоминальные вмешательства) при больших массивах опухолевого поражения; 4) необходимость в дистанционной установке эпидурального катетера при прорастании опухолью позвоночного канала.

На основании собственного опыта мы можем рекомендовать методику сбалансированной эпидуральной анестезии, алгоритм проведения которой включает ряд последовательных действий.

1. Проведение стандартной 4-компонентной премедикации (атропин, промедол, мидазолам, антигистаминные препараты).
2. Осуществление индукции анестезии с применением ингаляционных (севофлуран) или неингаляционных анестетиков (последовательное внутривенное введение мидазолама и кетамина или пропофола).
3. Пункция и катетеризация эпидурального пространства выполняются после осуществления индукции анестезии, введения миорелаксантов, интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции легких. Катетеризация выполняется в положении больного лежа на левом боку. Уровень пункции выбирается в зависимости от области опухолевого поражения с учетом сегментарной иннервации органов и тканей: операции в нижних отделах живота — сегментарные границы Th_{10}–L_2 (уровень кончика катетера Th_{12}); на толстой, прямой кишках, мочевом пузыре — Th_9–S_5 (Th_{12}); операции на почках — Th_8–L_1 (Th_{11}); вмешательства в проекции брюшной аорты Th_8–L_1 (Th_{10}); на верхних отделах живота — Th_6–Th_{11} (Th_8). Используются эпидуральные наборы различных фирм с размерами игл для детей младшего возраста 20G, 19G, более старшего возраста — 18G.
4. После установки катетера выполняется аспирационная проба на кровь или спинномозговую жидкость. При отрицательной пробе медленно вводится «тест-доза» лидокаина 2% (0,5–1,0). Основное назначение «тест-до-

зы» — предупредить случайное субарахноидальное или внутривенное попадание основной дозы местного анестетика.

5. Через 5–7 мин после проведения теста с лидокаином вводится основная доза местного анестетика (болюсно).

Следует отметить, что введение концентрированных растворов бупивакаина (0,5%) и ропивакаина (0,75%) сопровождается сенсорной, вегетативной и моторной блокадой. Для получения эффекта анальгезии достаточно применения местного анестетика в небольших концентрациях (бупивакаин — 0,25%, ропивакаин — 0,2%).

Гипнотическое состояние поддерживается пропофолом (дипривaном, пропофолом-липуро), вводимым инфузионно в дозе 7–4 мг/кг/ч, или ингаляционно (севофлураном) без дополнительного внутривенного введения наркотического анальгетика (фентанила). При недостаточной эффективности эпидуральной анальгезии прибегают к дробному введению фентанила.

Использование бупивакаина (0,125–0,25%) и ропивакаина (0,2%) с целью нейроаксиальной блокады, особенно при инфузионном введении в эпидуральное пространство, характеризуется управляемостью эффекта, отсутствием тахифилаксии и преимущественным выключением функции сенсорных волокон при сохранении моторной функции.

Каудальная эпидуральная анестезия. Пункция каудального пространства у детей является самым безопасным доступом к эпидуральному пространству. При правильном выполнении пункции опасность повреждения спинного мозга и твердой мозговой оболочки чрезвычайно мала. Каудальную эпидуральную анестезию применяют как самостоятельно, так и в комбинации с общей анестезией. При этом регионарная блокада является анальгетическим компонентом общей сбалансированной анестезии. Этот метод является наиболее часто используемой методикой регионарных блокад в клиниках детской хирургии и составляет почти 50% по сравнению с другими методами проведения центральных блокад.

Первостепенным достоинством метода является его высокая надежность: анальгезия при каудальном блоке обеспечивается в 95–98% случаев, в то время как при люмбальной пункции она достижима лишь в 75–96% случаев. Значительно повышает анальгетический эффект местного анестетика при каудальном введении тримепразин (промедол). Промедол является водорастворимым опиатом, поэтому ему свойственен ряд определенных физико-химических качеств:

- замедленное проникновение из эпидурального пространства в субарахноидальное (30–60 мин);
- длительно сохраняющаяся концентрация в спинномозговой жидкости, диффузия и миграция в ростральном направлении.

Осложнения, связанные с методикой каудального эпидурального блока, достаточно редки. Артериальная гипотония, обусловленная симпатической блокадой и вазодилатацией в зоне эпидурального блока, у детей встречается реже, чем у взрослых.

Для достижения каудальной эпидуральной анестезии рекомендуют препараты различных фармакологических групп и их комбинации.

Местные анестетики амидной группы — лидокаин (ксилокаин) 0,5–2%; бупивакаин (маркаин) 0,125–0,25% в разведении с адреналином 1 : 200 000 (или без него у новорожденных и детей до 2 лет жизни), ропивакаин (наропин) 0,2%. Одинаковые объемы 0,25% бупивакаина, 0,2% ропивакаина и 1% лидокаина создают практически идентичное сегментарное распространение. Максимально допустимая доза бупивакаииа составляет 2–3 мг/кг веса больного, лидокаина — 5 мг/кг. Промедол вводится из расчета 0,2 мг/кг веса.

Противопоказания:

- инфекции общего, генерализованного характера;
- локальная инфекция в области сакрального отверстия;
- выраженная гиповолемия;
- коагулопатии;
- острые органические поражения ЦНС;
- повышенная чувствительность к анестетикам и анальгетикам, используемым при каудальной анестезии.

Спинально-эпидуральная анестезия. Сочетанная спинально-эпидуральная анестезия включает два последовательных этапа — спинальный и эпидуральный. Вначале выполняется пункция субарахноидального пространства и введение в спинномозговую жидкость расчетное количество местного анестетика. На втором этапе осуществляется описанная выше эпидуральная блокада, поддерживающая необходимый уровень анальгезии в интра- и послеоперационном периодах.

Технически спинально-эпидуральная анестезия может быть выполнена односегментарным (выполняется в одном межостистом промежутке) или двухсегментарным методами (в разных межостистых промежутках).

Для спинальной анестезии у детей, как и у взрослых, чаще всего используются гипербарические растворы бупивакаина. Изо- и гипобарические растворы получили меньшее признание. Дозировку анестетиков для спинального блока у детей и младенцев безопаснее рассчитывать исходя из массы тела. Однако дозы местного анестетика, необходимые для обезболивания на уровне соответствующего спинального сегмента, у детей значительно выше, чем у взрослых (табл. 7.2).

При спинально-эпидуральной анестезии число адекватных блокад составило 100%.

Достоинства спинально-эпидуральной анестезии: короткий латентный период, надежная анестезия во время операции (с обеспечением моторного блока), длительная управляемая анальгезия в послеоперационный период, снижение операционной кровопотери за счет умеренной артериальной гипотонии, а также низкая частота технических ошибок и неудач, меньше проблем, связанных с токсичностью местного анестетика.

Сбалансированная эпидуральная анестезия морфином. Тактика проведения адекватной анестезии может осложняться рядом факторов, сре-

Таблица 7.2. Дозы местного анестетика для спинальной анестезии у детей

Местный анестетик	Средние дозы, мг/кг	Длительность действия, мин
Бупивакаин 0,5%, изобарический раствор с эпинефрином 1:200 000	0,8 (для младенцев до 6 мес.)	80 (полное восстановление движений)
Бупивакаин 0,75% с декстрозой 8,25% и эпинефрином 20 мкг	0,6 (для младенцев до 6 мес.)	< 75
Лидокаин 5% с декстрозой 0,75% и эпинефрином 20 мкг	0,3 (для детей до 12 мес.)	56 ± 2,5
Бупивакаин 0,5%, изобарический раствор	0,3–0,5	125 (55–420)
Бупивакаин 0,5% с 8% декстрозой	0,3–0,5	110 (53–270)

ди которых особенно важными являются локализация и размеры новообразования, например, внеорганные забрюшинные опухоли, которые могут локализоваться в любом отделе забрюшинного пространства, в ряде случаев прорастая диафрагму и сдавливая органы грудной полости или спинномозговой канал. При распространении опухолевого процесса, в частности при сочетанной торако-абдоминальной локализации новообразования, требуется блокада нескольких сегментов спинного мозга, что сопряжено с введением большой суммарной дозы местных анестетиков и с увеличением риска получения токсического эффекта. При торакальных и абдоминальных вмешательствах, выполняемых в детской онкохирургии, широко используется эпидуральная сегментарная блокада местными анестетиками. Однако при распространении опухолевого процесса, в частности при сочетанной торако-абдоминальной локализации новообразования, требуется блокада большого числа сегментов спинного мозга, что сопряжено с введением суммарной дозы местных анестетиков, повышающей риск токсического эффекта.

В этих случаях целесообразно эпидуральное введение водорастворимых опиатов, в частности морфина, который поглощается желатинозной субстанцией дорсального рога спинного мозга и создает антиноцицептивную блокаду на большом протяжении.

Методика сбалансированной анестезии включает премедикацию, индукцию и поддержание анестезии. Индукцию общей анестезии осуществляют пропофолом (внутривенно) или севофлураном (через маску), вводят миорелаксанты (атракуриум, цисатракуриум), выполняют интубацию трахеи и подключают к наркозно-дыхательному аппарату. Поддержание гипнотического состояния в период операции осуществляют инфузией пропофола (дипривана, пропофол-липуро) через перфузор (4–6 мг/кг/ч); миорелаксацию осуществляют инфузионным введением атракуриума (тракриум) либо цисатракуриума (нимбекс).

В условиях общей анестезии и искусственной вентиляции легких выполняют пункцию эпидурального пространства иглой Туохи 19–21G с последующей катетеризацией. После выполнения катетеризации эпидурального пространства осуществляют введение тест-дозы (лидокаин 2%) и при отсутствии

«спинальных» явлений и симптомов внутрисосудистого введения эпидурально вводят морфин 1 % в дозе 0,2 мг/кг с физиологическим раствором 0,9% хлорида натрия 5,0–8,0 мл (не более 7 мг морфина). Оперативное вмешательство следует начинать не раньше 40 мин после введения морфина, что соответствует времени развития анальгетического эффекта. Длительность латентного периода развития анальгетического эффекта при эпидуральном введении морфина составляет 44,5 ± 4,2 мин. Следует отметить, что при эпидуральном использовании морфина выбор места катетеризации не имеет большого значения, так как морфин распределяется в спинномозговой жидкости равномерно. Однако целесообразно устанавливать эпидуральный катетер с учетом локализации опухоли, что может потребоваться для осуществления адекватной сегментарной блокады болевых импульсов местными анестетиками в послеоперационный период. Это представляется особенно важным при обезболивании после выполнения торакальных, торако-абдоминальных и абдоминальных вмешательств. Местные анестетики (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин) для продления эпидуральной анальгезии показано вводить сразу, как только действие морфина заканчивается.

Токсических и побочных эффектов (депрессия дыхания, кожный зуд, тошнота и рвота), инфекционных осложнений (эпидурит и др.) не наблюдается.

Ряд положительных качеств эпидуральной анестезии с применением морфина у детей.

1. Возможность охвата большой зоны антиноцицептивной блокады при операциях в детской онкологии, включая и торакальные, и люмбальные сегменты спинного мозга, что позволяет одновременно выполнять комбинированные вмешательства, в том числе торако-абдоминальные, а также операции на органах малого таза и нижних конечностей.
2. При опухолевом поражении спинного мозга, в частности при его прорастании забрюшинной злокачественной опухолью, представляются возможными пункция и катетеризация эпидурального пространства на значительном расстоянии от выявленного дефекта и проведение адекватного обезболивания за счет широкого распространения морфина в спинномозговой жидкости.
3. Представляет ценность возможность проведения адекватного обезболивания при высокой локализации операционной травмы (чаще торакальной) с применением эпидурального введения морфина на поясничном уровне.
4. Большое практическое значение представляет существенная продолжительность анальгетического эффекта морфина после его эпидурального введения, которая достигает и в отдельных случаях даже превышает 24 ч.

Операционная кровопотеря. Объем кровопотери определяют различными способами, многие из которых в настоящее время не применяются ввиду их сложности и отсроченности результата. На практике кровопотерю определяют по разнице веса окровавленных и сухих салфеток или по объему крови, забранной в отсос. С целью нормирования показателей кровопотери ее объем приводят к массе или поверхности тела больных, однако в по-

следние годы большее распространение получил расчет отношения объема потерянной крови к должному объему циркулирующей крови (ОЦК должн) (табл. 7.3, 7.4).

Таблица 7.3. Должный объем циркулирующей крови в зависимости от возраста

Возраст	мл/кг
Новорожденные	90–100
До года	80–85
До 3 лет	75–80
До 10 лет	70–75

Таблица 7.4. Классификация острой кровопотери

Степень тяжести кровопотери	ОЦК должн
Легкая	10–20
Средней степени	21–30
Тяжелая	31–40
Массивная	Более 40

В детской онкохирургии кровопотеря в объеме до 30% ОЦК должн встречается в 42% случаев. Тяжелая кровопотеря (более 30% ОЦК должн) регистрируется чаще — в 58% наблюдений. Из них более 50% ОЦК должн — в 25% (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Частота кровопотери (в%) различной тяжести в детской онкохирургии

(по данным НИИ ДОГ РОНЦ за 2009 г.)

Объем кровопотери, % к ОЦК должн	Число больных, %
До 10	11
10–30	31
30–50	40
Более 50	18
Более 100	7

Тяжелая и массивная кровопотеря зарегистрирована у больных, оперированных по поводу забрюшинных опухолей (нефробластома, нейробластома), новообразований печени (гепатобластома), малого таза, а также перенесших торакальные (пневмонэктомии, удаление опухолей средостения) и торакоабдоминальные операции. Относительно большая кровопотеря имеет место при операциях эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов (50–75% ОЦК), выполняемых при саркомах костей нижней конечности.

Важные элементы подготовки к прогнозируемой интраоперационной массивной кровопотере

(приняты в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина).

1. Необходимо обеспечить доступ в венозное русло, позволяющий поддерживать высокую скорость инфузии, превышающую темп потери крови.

2. Три-четыре крупные вены (центральные и/или периферические) канюлями (катетерами) калибра 16G или так называемые гемодиализные двухпросветные катетеры калибром 16 + 16G.
3. Эти канюли должны быть расположены в венах, которые находятся в функционирующем сосудистом русле, не блокированном патологическим образованием и не подлежащем перевязке в процессе хирургических манипуляций.
4. Мониторинг: инвазивный мониторинг АД (катетеризация лучевой артерии), центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений, ЭКГ, газы артериальной крови, КОС, гемограмма, уровни лактата, глюкозы, показателей расширенной коагулограммы, температуры тела, показателей вентиляции по дисплею наркозного аппарата).

Лечение массивной острой кровопотери. В интенсивной терапии массивной острой кровопотери важен своевременный переход от инфузии кристаллоидов и синтетических коллоидов к обоснованному переливанию компонентов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы, возможно — тромбоконцентрата) (табл. 7.6).

Таблица 7.6. Построение тактики инфузионной терапии при кровопотере

Этапы	Кровопотеря, % ОЦК	Базисная ИТТ
I	< 20	Кристаллоиды
II	20–40	Кристаллоиды + синтетические коллоиды
III	40–100	Кристаллоиды + синтетические коллоиды (до максимальной суточной дозы) + свежезамороженная плазма + эритроцитная масса
IV	> 100	Кристаллоиды + свежезамороженная плазма + эритроцитная масса + ГЭК 6% (до 50 мл/кг)

Рекомендуемый объем инфузии гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 6% при различных уровнях кровопотери представлен в табл. 7.7, показатели КОС в зависимости от дозы ГЭК 6% см. в табл. 7.8.

Таблица 7.7. Реальные объемы инфузии ГЭК 6% при различных уровня кровопотери

Объем кровопотери, % ОЦКдолжн	Объем инфузии ГЭК 6%, мл/кг
До 20	13–14
20–50	20–22
Более 50	40–50

Таблица 7.8. Показатели кислотно-основного состояния в зависимости от дозы ГЭК 6%

Доза ГЭК, мл/кг	pH	BE
5,5–20	7,32 ± 0,038 V = 1,3	–7,17 ± 1,03 V = 35,4
20–30	7,33 ± 0,021 V = 0,59	–7,94 ± 0,37 V = 9,45
Более 30	7,30 ± 0,040 V = 1,35	–12,7 ± 2,25 * V = 43,5

* $p < 0,05$.

Рекомендации по профилактике и лечению интраоперационной кровопотери.

- Повышение хирургической техники.
- Применение управляемой гипотонии (снижение тканевой перфузии в зоне операции).
- Нормотермия (согревание растворов и больного).
- Лечение ацидоза буферными системами.
- Аппаратная реинфузия крови.
- Применение rFVIIa (под контролем коагулограммы).
- Транексамовая кислота при повышенном фибринолизе.
- Свежезамороженная плазма.
- Тромбоконцентрат (при ТР ниже 50.000).

Нормоволемическая гемодилюция, принятая в различных разделах хирургии, в онкологии не применяется из-за нарушения принципа абластики.

В основе эффективной ИТТ массивной острой кровопотери лежат:

- поддержание достаточной преднагрузки сердца путем интенсивной и опережающей внутривенной инфузии;
- поэтапное манипулирование составом инфузии с ориентировкой на объем как уже произошедшей, так и ожидаемой потери крови с учетом показателей гемокоагулограммы;
- своевременное использование кардиовазотоников (допамина, норадреналина, мезатона, адреналина) для поддержания пост- и преднагрузки в случаях возможного или развивающегося кризиса гемодинамики и гиповолемического шока;
- профилактика и лечение расстройств в системе гемостаза.

Общая анестезия и седация при диагностических и хирургических процедурах. В клинике детской онкологии все диагностические и хирургические процедуры выполняются в условиях общей анестезии или фармакологической седации.

При проведении ЛОР-осмотра и осмотра окулиста используется четырехкомпонентная премедикация (внутримышечно), включающая мидазолам внутримышечно (0,3–0,5 мг/кг) и перорально (0,5–0,8 мг/кг), а также оксибутират натрия в дозах до 100 мг/кг (1-я группа) и от 100 до 120 мг/кг (2-я группа) перорально. Пропофол не используется в связи с необходимостью установки центрального венозного катетера, что неадекватно в амбулаторных условиях.

При вагиноскопии — процедура с умеренной или выраженной болезненностью. Эффективна анестезия кетамином внутримышечно (6–8 мг/кг) после премедикации мидазоламом (0,3 мг/кг) и атропином (0,01 мг/кг).

Кратковременные процедуры с выраженным болевым синдромом (трепанобиопсия) в большинстве случаев выполняются под масочным наркозом закисью азота с кислородом после премедикации, включающей анальгетик (промедол – 0,1 мг/кг) и транквилизаторы реланиум (0,2 мг/кг) или мидазолам (дормикум) в дозе 0,2–0,3 мг/кг внутримышечно. Адекватным методом

является и применение кетамина в стандартных возрастных дозировках: внутримышечно у детей до 5 лет или внутривенно у детей более старшего возраста.

Кетамин применяют также при перевязках, извлечении тампонов и дренажей у послеоперационных больных, при ангиографических исследованиях. Во всех случаях кетамин вводят после премедикации, включающей мидазолам (дормикум) и атропин. Эффективна методика поддержания анестезии с помощью сублингвального (или суббукального) введения кетамина. Небольшие дозы препарата, вводимые сублингвально (по 10–15 мг), быстро всасываясь, создают хорошо титруемый эффект.

При колоноскопии показан масочный наркоз севофлураном после стандартной премедикации. Также применяется неингаляционная анестезия, включающая кетамин или пропофол в следующих вариантах: 1) атаралгезия (фентанил + мидазолам); 2) внутривенный наркоз кетамином (1–2 мг/кг методом «титрования эффекта») после премедикации, включающей бензодиазепин (диазепам, мидазолам); 3) внутривенный наркоз пропофолом (через перфузор) на фоне введения фентанила.

При бронхоскопическом исследовании используются методики, широко принятые в педиатрической анестезиологии: ингаляционный наркоз (фторотан, севофлуран), сбалансированная анестезия с применением пропофола или кетамина, варианты атаралгезии.

При безболезненных процедурах, в частности КТ или МРТ, взрослым и детям старшего возраста седация, как правило, не требуется. Дети младшего возраста требуют проведения седации (диазепам или мидазолам, дроперидол, димедрол, атропин либо мидазолам-кетаминовая анестезия). При недостаточном эффекте премедикации седация дополняется сублингвальным введением кетамина. Такая же тактика осуществляется при проведении МРТ и сеансах ЛТ. В кабинетах КТ и МРТ, не оборудованных наркозным аппаратом и мониторингом, проведение общей анестезии противопоказано.

При бесконтактных процедурах (сцинтиграфия, разметка перед ЛТ, сеансы ЛТ, МРТ) с целью седации перорально назначают оксибутират натрия в 10% растворе глюкозы либо в 10 мл фруктового сока. Эффективная доза оксибутрата у детей до 3-х лет составляет 120 мг/кг.

Мидазолам-кетаминовая анестезия по эффективности превышает другие средства неингаляционной анестезии. Мидазолам вводится в стандартной дозировке в виде премедикации в палате, кетамин — в процедурном кабинете внутримышечно (6–8 мг/кг) либо внутривенно (методом титрования эффекта), либо сублингвально (методом титрования эффекта).

Для оптимизации эффекта премедикации необходимо учитывать экспозицию — время от введения до развития полного эффекта. После перорального введения требовалось 60 мин, интраназального и сублингвального — 30–40 мин, внутримышечного — 15–20 мин.

Интенсивная терапия в ранний послеоперационный период

Основные практические задачи, которые решает отделение реанимации и интенсивной терапии в ближайший послеоперационный период: 1) адекватное обезболивание; 2) ИТТ; 3) антибактериальная терапия.

Обезболивание. Нейроэндокринная ответная реакция на хирургическое повреждение сопровождается выраженными нарушениями системной и органной гемодинамики, синдромами гиперметаболизма и гиперкатаболизма. Известно, что болевой синдром, особенно после операций на органах живота и грудной полости, повышает ригидность мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, что ведет к снижению дыхательного объема, жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости и альвеолярной вентиляции (табл. 7.9). Следствием этого является коллапс альвеол, гипоксемия и снижение оксигенации крови. Боль сопровождается гиперактивностью симпатической нервной системы, что клинически проявляется тахикардией, гипертензией и повышением периферического сосудистого сопротивления. Помимо этого, симпатическая активация вызывает послеоперационную гиперкоагуляцию и, следовательно, повышает риск тромбообразования. Активация вегетативной нервной системы на фоне болевого синдрома повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника со снижением перистальтической активности и развитием послеоперационного пареза.

Основные требования к обезболиванию в послеоперационный период:

- пробуждение «без боли»;
- стабильно высокий анальгетический эффект;
- отсутствие депрессии дыхания и других побочных явлений;
- восстановление сознания;
- эффективное лечение острой боли — профилактика развития хронического болевого синдрома;
- при неэффективном лечении послеоперационной боли зона послеоперационной гипералъгезии расширяется;
- при неадекватном лечении послеоперационной боли хронический болевой синдром развивается после лапаротомий — 55%, торакотомий — 44%, холецистэктомии — 26%; генито-феморальных вмешательств — 19%.

Современные тенденции послеоперационного обезболивания:

- ограничение опиатов;
- выполнение центральных и периферических нейроаксиальных блокад;
- применение НПВС;
- мультимодальный подход к анальгезии;
- упреждающая анальгезия.

Таблица 7.9. Влияние болевого синдрома на функцию систем организма

ЦНС	ЖКТ
Возбуждение	Парез
Формирование хронизации боли	Микроциркуляция
Сердечно-сосудистая система	Нарушение с риском тромбообразования
Гипертензия	Система гемостаза
Тахикардия	Риск тромбообразования
Нарушения ритма сердца	Нейроэндокринная система
Ишемия миокарда, рост постнагрузки	Выброс катехоламинов, адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов
Система дыхания	Снижение толерантности к глюкозе
Гиповентиляция	Задержка жидкости в организме
Ателектазирование	
Пневмония	

Основные процессы формирования болевого синдрома:

- трансдукция — воздействие повреждающего агента на свободные нервные окончания афферентных аксонов, расположенных в тканях (формирование ноцицептивного импульса);
- трансмиссия — передача ноцицептивных импульсов по афферентным аксонам из зоны повреждения через спинной мозг в таламокортикальную зону;
- модуляция — модификация ноцицептивных импульсов в структурах спинного мозга;
- перцепция — обработка ноцицептивной информации в коре головного мозга, формирование ощущения боли.

Современная концепция мультимодальной анальгезии доказывает целесообразность синергичного воздействия анальгетиков с разным механизмом действия на различные уровни проведения болевого импульса.

Упреждающая анальгезия, т. е. введение анальгетика до операции с развитием эффекта послеоперационного обезболивания, является частью мультимодальной анальгезии и основана на предупреждении расширения зон гипералгезии, т. е. на защите структур спинного мозга от ноцицептивных импульсов. Одним из ключевых факторов сенсибилизации ноцицепторов являются простагландины, образующиеся под действием фермента циклооксигеназы. Ингибирование циклооксигеназы происходит под действием НПВС, к которым относятся кеторолак (производное уксусной кислоты) и кетопрофен (производное пропионовой кислоты). Введение этих препаратов, так же как и парацетамола, перед индукцией анестезии дает отсроченный эффект анальгезии в ранний послеоперационный период.

Польза от введения НПВС взрослым больным для послеоперационного обезболивания доказана как в плане самостоятельного метода, так и потенцирования эффекта опиоидов.

Из опиатов для системного введения в детской онкоанестезиологии наиболее широко применяется тримеперидин (промедол) во всех возрастных группах. Препарат показан для применения в первые сутки после выполнения средне- и высокотравматичных операций.

В тех случаях, когда возможна фармакологическая блокада путей проведения ноцицептивных импульсов из операционной (или послеоперационной) раны, выполняется центральная или периферическая проводниковая анальгезия местными анестетиками, позволяющая эффективно обезболить больного и предотвратить вредное воздействие ноцицептивных импульсов на структуры спинного мозга.

Правила профилактики послеоперационного болевого синдрома у детей.

1. Исключается принцип обезболивания «по требованию больного». Во избежание болевого шока анальгезия должна выполняться строго по плану.
2. С целью проведения «упреждающей» анальгезии показано введение парацетамола непосредственно перед индукцией общей анестезии.
3. В первые сутки послеоперационного периода рационально применение опиатов (опиоидов). Во избежание нежелательного депрессивного действия опиатов на систему дыхания препараты вводятся внутримышечно в возрастной дозировке.
4. Препараты из группы НПВС, такие как диклофенак, кетолорак, кетанов и ряд других, разрешены к применению только с 16–18 лет.
5. После абдоминальных и торакальных оперативных вмешательств, операций в области малого таза, области крестца и нижних конечностей показана продленная эпидуральная анальгезия местными анестетиками.

В табл. 7.10 представлены методики послеоперационной анальгезии, включающие центральную нейроаксиальную блокаду местными анестетиками. В последние десятилетия эпидуральная анальгезия методом постоянной инфузии местного анестетика бупивакаина (0,125–0,25%) или ропивакаина (0,2%) в дозе 0,2 мл/кг/ч является многообещающим и многогранным методом анальгезии у детей и младенцев, подвергающихся обширным операциям на грудной и брюшной полости, в области таза или при удалении опухолей нижних конечностей. Наиболее высокого процента адекватной анальгезии (85–92%) удается добиться у больных после торакотомии, травматичных оперативных вмешательств по поводу опухолей нижних конечностей. После абдоминальных операций, включающих комбинированные вмешательства с массивной кровопотерей эпидуральная анальгезия методом постоянной инфузии местного анестетика эффективна не менее чем у 80% пациентов. На фоне длительной эпидуральной анальгезии моторика ЖКТ восстанавливается более чем у 70% больных на вторые сутки, самостоятельный стул – на 3-и сутки послеоперационного периода.

В целях достаточной седации детям раннего возраста назначаются транквилизаторы (диазепам, мидазолам). Применение нейролептиков (дроперидол) осуществляется при дополнительных показаниях индивидуально. Слу-

Таблица 7.10. Методики введения местных анестетиков

Группа	Первые 12 ч послеоперационного периода	Через 12 ч	Примечание
1	Бупивакаин 0,25% 0,2 мг/кг/ч	Бупивакаин 0,125% 0,2 мг/кг/ч	Длительность инфузии 18,9 + 0,5 ч (от 10 до 22 ч)
2	Бупивакаин 0,125% 0,2 мг/кг/ч В течение всего времени		Длительность инфузии 29,8 + 2,3 ч (от 17 до 44 ч)

чаи моторного блока при указанных дозировках и концентрациях местного анестетика практически исключаются.

Показатели гемодинамики и дыхания, как правило, характеризуются стабильностью. Токсические проявления бупивакаина или ропивакаина не отмечаются.

Эффективное послеоперационное обезболивание осуществляется по методике продленной дозированной инфузии бупивакаина через эпидуральный катетер, установленный до операции.

Инфузионное введение местного анестетика осуществляется сразу после перевода больных из операционной в послеоперационное отделение.

Преимущества метода постоянной эпидуральной инфузии местного анестетика:

- обезболивание не прерывается;
- анатомический уровень блокады не снижается;
- безопасность повышается;
- витальные функции организма более стабильны;
- моторная блокада менее выражена;
- метод удобен для анестезиолога.

Трамадол (трамал) — агонист опиатных рецепторов, имеющий структурное сходство с морфином и взаимодействующий с каппа-, дельта- и мю-опиоидными рецепторами. Однако трамал действует не только как слабый опиоид, но и снижает повторный захват норадреналина и серотонина в синапсе, тормозя проведение болевой информации в спинном мозге и в нисходящих проводящих путях.

Методика применения: первое введение следует осуществить в конце операции в дозе 1,5 мг/кг внутримышечно. Через час (в отделении реанимации и интенсивной терапии) назначается инфузия трамала в растворе 0,9% хлорида натрия в дозе 1,2 мг/кг с перерасчетом каждые 4 ч. При достижении стабильного хорошего эффекта дозу препарата снижают до 1 мг/кг.

Применение трамала в каплях (в дозе 1,5 мг/кг) за 30 мин до перевязки сохраняет спокойное поведение ребенка и отсутствие страха перед манипуляцией.

Нужно отметить, что больные, которые обезболивались с помощью постоянной инфузии трамала, на следующее утро во время перевязки не чувствовали боли.

Анальгетик-антипиретик парацетамол входит в состав препарата *перфалган*. Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, механизм которого обусловлен блокированием циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 преимущественно в ЦНС.

Показанием к применению перфалгана является болевой синдром умеренной интенсивности, в частности после хирургических вмешательств. Препарат применяют внутривенно в виде инфузии в течение 15 мин. Минимальный интервал между введениями должен составлять 4 ч. Подросткам старше 12 лет и взрослым с массой тела более 50 кг максимальная разовая доза составляет 1 г парацетамола, т. е. 1 флакон (100 мл). Максимальная суточная доза — 4 г. Подросткам старше 12 лет и взрослым с массой тела от 35 до 50 кг препарат назначают из расчета 15 мг/кг парацетамола на введение (т. е. 1,5 мл раствора на 1 кг массы тела). Максимальная суточная доза составляет 60 мг/кг. Детям в возрасте от 1-го года до 11 лет с массой тела до 34 кг назначают по 15 мг/кг парацетамола на инфузию, т. е. 1,5 мл раствора на кг, до 4 раз/сут. Минимальный интервал между введениями составляет 4 ч. Максимальная суточная доза — 60 мг/кт.

Противопоказания: выраженные нарушения функции печени; детский возраст до года; повышенная чувствительность к парацетамолу.

Инфузионно-трансфузионная терапия. Периоперационный период, включающий три основных этапа наблюдения за ребенком в связи с проведением хирургического лечения (предоперационный, интраоперационный и ближайший послеоперационный), обеспечивается ИТТ, в задачи которой входят:

- устранение волемического дефицита;
- коррекция водно-электролитных расстройств;
- дезинтоксикация;
- коррекция реологических и коагуляционных нарушений;
- инфузионное введение лекарственных средств.

На предоперационном этапе ИТТ применяется главным образом с целью коррекции водно-электролитных расстройств и дезинтоксикации, коррекции реологических и коагуляционных нарушений. На этапе оперативного вмешательства главной задачей ИТТ становится устранение волемического дефицита, в ближайший послеоперационный период решаются все перечисленные выше задачи, включая дезинтоксикацию.

Количество вводимой жидкости рассчитывается исходя из физиологических потребностей и возмещения дополнительных потерь (табл. 7.11).

Таблица 7.11. Суточные потребности в жидкости (мл/кг/сут) в зависимости от возраста

Возраст	мл/кг/сут	Возраст	мл/кг/сут
1 день	90	1 год	125
10 дней	135	4 года	105
3 мес.	150	7 лет	95
6 мес.	140	11 лет	75
9 мес.	130	14 лет	55

К дополнительным (неощутимым) потерям относится объем перспирации (потери жидкости через кожу) и выделение через легкие. При повышении температуры тела на каждый 1 °С неощутимые потери составляют в среднем 10 мл/кг веса. При застое жидкости в ЖКТ ее точный объем не поддается измерению; реально можно учитывать лишь потери воды при рвоте, через зонд или при диарее. При коррекции потерь жидкости объем инфузии ориентировочно увеличивают до 20 мл/кг в сутки, мониторируя показатели гематокрита (табл. 7.12).

Таблица 7.12. Нормальные показатели уровней гемоглобина, гематокрита и должного объема циркулирующей крови

Возраст	Гемоглобин (Hb), г%	Гематокрит (Ht),%	ОЦК, мл/кг
Новорожденный	19,5–16,5	54–49	90–80
1–2 мес.	13,0–12,0	42	80
3–11 мес.	12,0–11,0	35	80–75
3 года	12,5	36	75–70
4–5 лет	12,6	37	75–70
10–15 лет	13,4	39	70–65
Взрослый	13,5	42	65–60

При проведении ИТТ у детей важно соблюдение ряда условий и правил.

1. При ИТТ в режиме *дегидратации* (перегрузка организма жидкостью, угроза развития отека головного мозга, тяжелая пневмония, сердечная недостаточность с угрозой развития отека легких, острая почечная недостаточность в стадии олигурии/анурии) программа инфузии расписывается по часам в зависимости от диуреза. Количество жидкости, назначаемой на определенный час, должно быть равно объему мочи, выделенной ребенком за предыдущий час. В результате перспирации водный баланс становится отрицательным. Если диурез заторможен патологическими причинами, дополнительно назначают диуретики.
2. При ИТТ в режиме *нормогидратации* ребенку назначают объем жидкости, равный диурезу за предыдущий час, и дополнительно вводят объем, приблизительно равный объему перспирации.
3. При ИТТ в режиме *гипергидратации* назначение объема жидкости проводится с учетом величины гематокрита:

$$V\,(\text{л}) = \frac{Ht\,(\text{п}) - Ht\,(\text{N})}{100 - Ht\,(N)} \times \frac{MT\,(\text{кг})}{5},$$

где *Ht* (п) — гематокрит пациента; *Ht* (*N*) — гематокрит нормальный; *MT* (кг) — масса тела. У детей до 6 мес. массу тела следует разделить на 4.

Для проведения ИТТ в интра- и послеоперационный периоды полезен расчет жидкости для внутривенного применения (табл. 7.13).

Таблица 7.13. Потребности в жидкости для внутривенного введения у детей

Масса тела	Потребность
< 10 кг	100 мл/кг/сут
10–20 кг	1 000 мл + 50 мл/кг на каждый кг свыше 10 кг
> 20 кг	1 500 мл + 20 мл/кг на каждый кг свыше 20 кг

Растворы, применяемые при проведении ИТТ

Кристаллоидные растворы представляют собой водные растворы, содержащие жизненно важные ионы. Они отличаются друг от друга качественным составом электролитов и их количественным соотношением.

Кристаллоидные растворы в отличие от коллоидов после введения в сосудистое русло достаточно быстро покидают его: в течение 10 мин 75–80% влитого объема покидает сосудистое русло и перемещается в интерстициальное пространство. Поэтому если эти растворы используются для коррекции гиповолемии, требуется введение солевых растворов в объеме, в 4–5 раз превышающем дефицит ОЦК. Это может приводить к возрастанию интерстициального отека, внеклеточной гипергидратации и увеличению внутрисосудистой воды в легких.

Сбалансированные кристаллоидные растворы. Изотонический (0,85–0,9%) раствор хлорида натрия (*физиологический раствор*) был первым раствором для лечения дегидратации (1 л раствора содержит: Na^+ — 154 ммоль, Cl — 154 ммоль. Осмолярность 308 мосм/л). Концентрация хлора в растворе значительно выше, чем концентрация этого иона в плазме. Поэтому его нельзя считать абсолютно физиологичным.

Применяется главным образом как донатор натрия и хлора при потерях внеклеточной жидкости. Показан также при гипохлоремии с метаболическим алкалозом, олигурии в связи с дегидратацией и гипонатриемией. Раствор хорошо совмещается со всеми кровезаменителями и кровью. Общая доза — до 2 л в сутки. Вводится внутривенно, скорость инфузии 4–8 мл/кг/ч.

Таким образом, физиологический раствор хлорида натрия не является сбалансированным электролитным раствором, так как воспроизводит электролитный состав плазмы, а при введении в больших количествах не является безопасным для организма за счет неадекватно повышенной концентрации хлора. Кроме того, он имеет объективные недостатки, например, его не следует смешивать с эритромицином, оксациллином и пенициллином. Использовать как универсальный раствор нельзя, так как в нем недостаточно свободной воды, отсутствует калий и магний; реакция раствора кислая, при введении в больших количествах усиливает гипокалиемию. Кроме того, в этом растворе отсутствуют предшественники ионов бикарбоната, необходимые для сохранения кислотно-основного баланса. Противопоказан при гипернатриемии и гиперхлоремии. Сбалансированный кристаллоидный раствор должен иметь физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме, быть изотонич-

ным по отношению к плазме и достигать физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами.

Раствор Рингера — изотонический электролитный раствор (Na^+ 147 ммоль/л, K^+ 4 ммоль/л, Ca^{2+} 2,25 ммоль/л, Mg 1 ммоль/л, Cl^- 156 ммоль/л; осмолярность 309 мосм/л). Раствор Рингера является физиологическим замещающим раствором. Используют для замещения потери внеклеточной жидкости, в том числе крови, и как раствор-носитель электролитных концентратов. Не содержит носителей резервной щелочности (предшественников бикарбоната). Противопоказан при гиперхлоремии и гипернатриемии. Вводится инфузионно со скоростью 6–10 мл/мин взрослому. Детям доза подбирается соответственно возрасту и весу тела.

Представителями отечественных кристаллоидных растворов являются Дисоль, Трисоль, Ацесоль, Хлосоль, Квартосоль (табл. 7.14).

Таблица 7.14. Содержание солей (г/л) в кристаллоидных растворах

	Дисоль	Трисоль	Ацесоль	Хлосоль	Квартосоль
Натрия хлорид	6	5	5	4,75	4,75
Натрия ацетат	2	2	2	3,6	2,6
Калия хлорид	–	1	1	1,5	1,5
Натрия гидрокарбонат	–	–	–	–	1

Стерофундин изотонический (Б. Браун, Германия) является в полной мере сбалансированным изотоническим раствором, содержащим плазменные концентрации электролитов, а также современные носители резервной щелочности (ацетат и малат) для коррекции метаболического ацидоза. Показан для применения при гипотонической и изотонической дегидратации; в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах с целью поддержания и восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса пациента; в комплексной терапии шока и острой кровопотери.

Стерофундин изотонический содержит следующие концентрации электролитов: Na^+ 140,0 ммоль/л; K^+ 4,0 ммоль/л; Mg^{2+} 1,0 ммоль/л; Ca^{2+} 2,5 ммоль/л; Cl^- 127 ммоль/л; ацетат 24 ммоль/л и малат 5 ммоль/л. Теоретическая осмолярность раствора 304 мОсм/л, pH 4,6–5,4, поэтому его можно вводить в периферические вены.

Стерофундин изотонический имеет 2 модификации. Стерофундин Г5 — сбалансированный изотонический раствор с 5%-й глюкозой для проведения дезинтоксикационной, антиоксидантной и антигипоксантной терапии. Нормофундин Г5 — гипотонический раствор с 5%-й глюкозой, содержащий умеренно повышенные концентрации ионов калия и магния. Оказывает «противоотечное» действие в комплексе с мочегонными средствами, уменьшая задержку воды в интерстициальном пространстве за счет пониженного содержания ионов натрия и хлора.

Показан при ИТТ больным с сердечно-сосудистой патологией, включая нарушения ритма сердца и отеки. Среди противопоказаний к введению препарата — гипергидратация, гипотоническая дегидратация, гиперкалиемия.

Нормофундин Г5 следует применять с осторожностью при гипонатриемии, почечной недостаточности с тенденцией к гиперкалиемии, а также при гипергликемии, не купирующейся инсулином в дозе до 6 ед./ч.

Максимальная суточная доза: до 40 мл/кг в день. Скорость введения: до 5 мл/кг/ч.

Ионостерил (Фрезениус Каби, Германия) — изотонический, изоионный раствор включает ионы в физиологически оптимальном соотношении (1 л содержит: Na^+ 137 ммоль, K^+ 4 ммоль, Ca^{2+} 1,65 ммоль, Mg^{2+} 1,25 ммоль, Cl^- 110 ммоль, ацетат 36,8 ммоль). Осмолярность раствора 291 мосм/л. Применяется как первичный замещающий раствор при дефиците объема плазмы и внеклеточной жидкости. Противопоказан при отеках, гипертонической дегидратации, тяжелой почечной недостаточности.

Плазма-лит 148 с 5% глюкозой (Бакстер) содержит декстрозу (50 г/л), калия хлорид (370 мг/лг), натрия хлорид (5,26 г/л), а также магния хлорид, натрия глюконат и натрия ацетат.

Растворы глюкозы. Если натрий, составляющий основу не только физиологического раствора, но и многих препаратов для инфузионной терапии, образно называют «осмотическим каркасом внеклеточного пространства», то глюкоза долго не задерживается в экстрацеллюлярной жидкости. После внутривенного введения 5% раствора глюкозы препарат практически сразу же покидает сосудистое русло, и его большая часть поступает внутрь клетки. Именно поэтому 5% раствор глюкозы является основным раствором, который используется при внутриклеточной дегидратации. С другой стороны, чрезмерное введение этого раствора может привести к гипотонической гипергидратации, в связи с чем он обычно применяется совместно с натрийсодержащими растворами; 10 и 20-% растворы глюкозы являются гипертоническими растворами, но практически не обладает волемическими свойствами. Дезинтоксикационный и диуретический эффекты выражены относительно слабо. Применяются главным образом в парентеральном питании.

При назначении кристаллоидов в ближайший послеоперационный период рекомендуют у детей до 6 мес. вводить натрийсодержащие растворы более 30–40% от общего объема инфузии за сутки, а у детей старше 6 мес. — 50%. Остальной объем должен приходиться на долю глюкозы. Вместе с тем следует учитывать, что усиленное усвоение глюкозы сопровождается повышенным потреблением калия.

Для проведения парентерального питания в послеоперациононый период используют, как правило, 20% раствор глюкозы, которая должна обеспечивать не менее 50% небелковых калорий. К раствору глюкозы добавляют инсулин в стандартном соотношении с глюкозой (1 Ед. на 4 г сухого вещества глюкозы).

В настоящее время широко используется готовый раствор 20% глюкозы (декстрозы) *глюкостерил 20%* (Фрезениус Каби, Германия), содержащий в 1 000 мл 800 ккал.

В последние десятилетия идеология ИТТ претерпела существенные изменения. Это коснулось пересмотра показаний к переливанию препаратов крови. Так, трансфузия свежезамороженной плазмы назначается только при коагулопатиях в целях возмещения плазменных факторов свертывания крови. Растворы альбумина вводятся также не для восполнения потерь плазмы, а с целью коррекции гипопротеинемии (при уровне общего белка в плазме менее 50 г/л) и гипоальбуминемии (при уровне альбумина в плазме менее 25 г/л).

Коллоидные растворы — белковые и синтетические препараты на основе декстрана, желатина и ГЭК. Коллоиды привлекают из экстрацеллюлярного пространства и удерживают внутрисосудистую воду за счет повышения коллоидно-осмотического давления (КОД). При этом за счет увеличения внутрисосудистого объема (волемический эффект) стабилизируется гемодинамика и микроциркуляция. Кроме того, отмечен дезинтоксикационный эффект, обусловленный образованием комплексов с токсинами за счет низкомолекулярных фракций коллоидных растворов.

Выбор кристаллоидных и коллоидных растворов.

1. Коллоидные препараты превосходят кристаллоидные по степени увеличения сердечного выброса и нормализации вследствие этого доставки кислорода органам и тканям.
2. Для достижения равноценного прироста ОЦК кристаллоидных растворов требуется в 2–4 и более раза больше, чем коллоидных.
3. При геморрагическом шоке применение кристаллоидных растворов недостаточно эффективно восстанавливает микроциркуляцию.
4. Коллоидные растворы вызывают осложнения со стороны системы свертывания крови и функции почек.
5. Экстравазация при использовании кристаллоидов значительно больше, чем при введении коллоидов.
6. Однако экстравазация коллоидных растворов приводит к увеличению КОД в интерстициальной ткани, что обеспечивает привлечение жидкости из сосудистого русла.

Выбор коллоидного плазмозаменителя.

Критерии сравнения коллоидов:

- степень прироста ОЦК;
- длительность эффекта;
- опасность аллергических реакций;
- величина КОД;
- риск трансмиссии инфекционных агентов;
- опасность нарушения системы свертывания крови;
- вероятность нарушения функции почек;
- профилактика синдрома капиллярной утечки;
- риск увеличения вероятности летального исхода.

Альбумин. В 20% растворе обладает наиболее высоким КОД и высокими значениями прироста ОЦК. Длительность циркуляции декстрана 40 в кровотоке относительно невелика. Применение декстранов сопровождается наибольшей вероятностью аллергических реакций. Препараты альбумина имеют высокую стоимость.

Декстраны. Декстран 40 (реополиглюкин), как и 20% альбумин, обладает высоким КОД, но длительность циркуляции в крови ниже, чем у альбумина. Ведущим механизмом влияния декстранов на гемостаз является связывание ими фактора фон Виллебранда (vWF). Связывание декстранами vWF с последующим его удалением через почки приводит к снижению адгезии тромбоцитов к эндотелию, что сопровождается нарушением первичного гемостаза. Связывание vWF ведет к уменьшению фактора VIII, что может стать причиной удлинения АЧТВ. Кроме того, декстраны потенцируют эффективность системы фибринолиза за счет индукции выброса тканевого активатора плазминогена и связывания инактиваторов плазминолиза. Декстраны удлиняют время кровотечения, чем способствуют увеличению объема кровопотери у отдельных категорий больных в интра- и послеоперационный периоды. Вместе с тем способность декстранов предотвращать венозные тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии рассматриваются положительно.

Препараты желатины — это разнородная группа препаратов полусинтетического происхождения с молекулярным весом около 35 кДа, величиной КОД 33,3 мм рт. ст. и осмолярностью 274 мосм/л. Объемный эффект составляет 100%, длительность персистенции молекул в сосудистом русле 3–4 ч.

К отрицательным качествам желатина относят способность индуцировать высвобождение гистамина и вызывать анафилактоидные реакции. Риск развития аллергических реакций при применении раствора желатина составляет 0,075%, что сопоставимо с частотой анафилактических реакций при введении современных растворов ГЭК. Существует риск развития так называемой спонгиоформной энцефалопатии, так как растворы желатины готовят из коллагена крупного рогатого скота.

Традиционно препараты желатины относятся к коллоидам, минимально влияющим на систему свертывания крови. Однако в последнее время отмечена их способность к гипокоагуляционному действию, преимущественно за счет связывания vWF, а также нарушения полимеризации фибрин-мономера, в результате чего снижается качество фибринового сгустка.

Представителем современных коллоидных растворов на основе желатины является *гелофузин* (Б. Браун, Германия) — 4% раствор сукцинилированного желатина для объемного плазмозамещения. Гелофузин обладает 100% волемической активностью с контролируемым объемным эффектом в течение 3–4 ч. Способность гелофузина к удержанию во внутрисосудистом пространстве аналогична альбумину. Отрицательного влияния на функцию печени и почек не отмечено. Совместим с компонентами и препаратами крови. Доказана безопасность гелофузина с точки зрения передачи вируса губчатого энцефалита человеку, а также возникновения аллергических реакций.

Гемодинамическая эффективность гелофузина сопоставима с эффективностью растворов ГЭК 200/0,5 и 130/0,4. Максимальная суточная доза составляет 200 мл/кг массы тела в сутки. Обладает доказанной безопасностью при применении в случаях массивной кровопотери в хирургии.

Гидроксиэтилкрахмалы. Риск аллергических реакций при инфузии ГЭК минимальный по сравнению с риском переливания других коллоидных растворов. Это связано с тем, что молекула ГЭК близка к молекуле гликогена, естественной для организма человека.

Влияние ГЭК на систему свертывания крови во многом определяется молекулярной массой препарата. Действие высокомолекулярных ГЭК сопоставимо с эффектом декстранов. Среднемолекулярные ГЭК второго поколения связывают vWF, что способствует нарушению в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Влияние представителей второго поколения ГЭК на vWF способно вызвать снижение фактора VIII, что может вести к удлинению АЧТВ. Влияние ГЭК третьего поколения на систему свертывания крови считается незначительным.

Среди ГЭК второго поколения (200/0,5) инфукол ГЭК 6% и 10% (ЗерумВерк, Германия) первым зарегистрирован в России для применения у детей. Препарат представляет собой изотонический раствор, получаемый из картофельного крахмала. Имеет молекулярную массу 200 000 Да. Обладает выраженным волемическим эффектом, который устойчиво сохраняется в течение 4–9 ч. Улучшает реологические свойства крови, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Назначают инфукол ГЭК 6% в дозе 15 мл/кг/сут., хотя максимально разрешенная доза, в том числе и для новорожденных, составляет 33 мл/кг/сут. Инфукол ГЭК 10% назначают в средней дозе 10 мл/кг/сут., максимально разрешенная — до 20 мл/кг/сут.

Более современными являются растворы ГЭК третьего поколения: волювен (Фрезениус Каби, Германия) и венофундин (Б. Браун, Германия), также зарегистрированные для применения у детей. Эти растворы имеют молекулярную массу 130 000 Да и обладают доказанными преимуществами при проведении плазмозамещающей терапии:

- эффективно восполняют внутрисосудистый объем;
- коррегируют и поддерживают КОД;
- незначительно влияют на гемостаз;
- улучшают микроциркуляцию;
- уменьшают капиллярную утечку за счет ингибирования активации эндотелиоцитов и «запечатывающего эффекта»;
- снижают выброс ксантиноксидазы после ишемии-реперфузии;
- уменьшают внутригрудной объем крови без увеличения объема воды в легких и ухудшения оксигенации;
- уменьшают степень выраженности синдрома системной воспалительной реакции;
- частота аллергических реакций составляет 0,058%.

Современная стратегия проведения инфузионной терапии основывается на применении сбалансированных растворов, т. е. растворов, не вызывающих сдвига электролитного и кислотно-основного состояния крови. Поэтому последним этапом в эволюции растворов ГЭК стали растворы ГЭК 130 кДа в сбалансированном растворе электролитов — *тетраспан* (Б. Браун, Германия). Сочетание крахмала третьего поколения со сбалансированным растворителем позволяет избежать гипокоагуляции, нарушений КОС, улучшить микроциркуляцию, перфузию почек даже при использовании большого объема раствора.

Инфузионно-трансфузионная терапия при нарушениях электролитного обмена

Гипонатриемия (уровень Na^+ в сыворотке крови менее 130 ммоль/л) у детей возникает относительно чаще, чем гипернатриемия. К причинам гипонатриемии относят длительное применение диуретиков и допамина (5–10 мкг/кг/мин), вливание бессолевых растворов. Ряд заболеваний и патологических состояний также приводит к гипонатриемии: глюкокортикоидная недостаточность, нефротический синдром, острая или хроническая почечная недостаточность, панкреатит, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность. Натрий теряется при метаболическом алкалозе, гиперкальциурии, церебральном солевом истощении. Наиболее частыми причинами потери натрия являются рвота, диарея, илеус, заполнение так называемого третьего пространства при воспалительных заболеваниях брюшной полости. Ряд лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, вызывает потери натрия: винкристин; циклофосфамид. Кроме того, к потерям приводит лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, избыточное введение морфина, барбитуратов и нестероидных противовоспалительных анальгетиков.

Коррекция гипонатриемии проводится по формуле:

$$\text{необходимое для коррекции количество } Na^+ \text{ (моль)} = (Na^+ \text{ желаемый} - Na^+ \text{ фактический}) \times \text{масса тела в кг} \times 0{,}6,$$

где 0,6 — усредненная величина фракции общей воды организма от веса тела. Удобен для коррекции молярный раствор — 5,85 % раствор NaCl (в 1 мл содержится 1 ммоль Na^+).

Гипернатриемия (уровень Na^+ в сыворотке крови более 150 ммоль/л) чаще всего наступает в результате потери воды (у новорожденных и детей грудного возраста большое значение имеет повышенная перспирация, особенно выраженная при гипертермии, профузная потливость), диарея, колит, рвота, несахарный диабет, применение диуретиков. Причиной гипернатриемии может явиться повышенное поступление NaCl в организм естественным и искусственным путями, избыточное введение $NaHCO_3$ и глюкокортикоидов.

Для снижения уровня натрия и осмолярности плазмы используется 5% глюкоза со скоростью не более 2 мосмоль/ч во избежание отека головного мозга. Объем инфузии рассчитывают по формулам:

1) фактический объем общей воды (TBWn):

$$\textbf{TBWn} = 0{,}65 \times \textbf{масса тела}\ \text{в кг};$$

2) объем общей воды, необходимый для нормонатриемии (TBWw):

$$\textbf{TBWw} = \textbf{TBWn} \times \textbf{Na(a)/Na(n)},$$

где Na(a) — Na^+ фактический, Na(n) — Na^+ долженствующий;

3) относительный дефицит общей воды (WD, л):

$$\textbf{WD} = \textbf{TBWw} - \textbf{TBWn}.$$

Гипокалиемия (снижение K^+ в сыворотке ниже 3,5 ммоль/л), в зависимости от причин возникновения, подразделяется на две группы: 1) гипокалиемия без потери K^+, 2) гипокалиемия с потерей K^+.

Гипокалиемия без потери K^+ может наблюдаться при лейкемии, а также при переходе больших количеств электролита внутрь клетки (алкалоз, избыток инсулина в крови, введение адреномиметиков).

Гипокалиемия с потерей K^+ развивается при нутритивной недостаточности, экстраренальных потерях с рвотой, при диарее, через свищи и стомы ЖКТ. Частой причиной потери калия является пиелонефрит и тубулярный некроз в фазе массивнойго диуреза, применение нефротоксических лекарственных средств, эндокринные расстройства — гиперальдостеронизм, гиперкортицизм.

Значимая гипокалиемия (менее 3 ммоль/л) приводит к нарушению нейромышечной передачи (мышечная слабость, возможно развитие судорог), более выраженная гипокалиемия сопровождается нарушением реполяризации и ритма сердца, снижением почечного кровотока, клубочковой фильтрации, полиурии, снижением толерантности к глюкозе.

Для проведения профилактики гипокалиемии назначают K^+ в дозах, соответствующих возрастной суточной потребности: детям грудного возраста до 2 ммоль/кг/сут., младшего — 1,5 ммоль/кг/сут., старшего — 1 ммоль/кг/сут.

Коррекция потерь калия проводится по формуле:

$$(\textbf{K}^+\ \text{желаемый} - \textbf{K}^+\ \text{фактический}) \times \textbf{кг масса тела} \times 0{,}3.$$

Скорость введения корригрующих растворов лимитируется уровнем 0,4 ммоль/л/ч.

Без мониторинга ЭКГ коррекцию можно осуществлять введением молярного раствора K^+ (7,45% KCl, где в 1 мл содержится 1 ммоль K^+), добавляемого к раствор глюкозы).

Гиперкальциемия депрессивно влияет на нейромышечную функцию, вызывая анорексию, тошноту, слабость, дезориентацию, а в тяжелых случаях — коматозные состояния. Возникают нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, нарушение концентрационной способности почек. Критические состояния могут возникать при концентрации кальция в крови более 4 ммоль/л.

Среди причин развития гиперкальциемии в онкологии актуальной является гиперпаратиреоидизм, эктопическая экскреция паратгормона опухолью (множественная миелома, костные метастазы).

При островозникшей гиперкальциемии показана внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида (до 20 мл/кг), фуросемида 1 мг/кг с целью усиленного выведения кальция почками. Для торможения резорбции кальция из костей назначается кальцитонин в дозе 4 ЕД/кг 2 раза в сутки.

Мониторинг. Контроль за адекватностью ИТТ включает клинические и лабораторные показатели обезвоживания или перегрузки жидкостью.

Клинические включают сухость кожи и/или пастозность (отечность) слизистых, состояние капилляров ногтевого ложа, неврологические расстройства. В первые и последующие сутки нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии обязательным является измерение диуреза, позволяющего проводить инфузионную терапию в различных режимах. Сопоставление объема полученной жидкости с объемом потерь (диурез, стул, рвота, выделение по дренажам) является основой для назначения режима ИТТ — нормогидратации, дегидратации или гипергидратации.

Из лабораторных данных наиболее важным является гематокрит, осмолярность (осмоляльность) плазмы, КОД. Осмолярность определяют по данным осмометра. Кроме того, осмолярность рассчитывают по формуле:

$$\textbf{осмоляльность (мосм/л)} = 2(Na^+ + K^+) + (\textbf{мочевина} + \textbf{глюкоза})/0{,}93 = \textbf{мосмоль/кг.}$$

О перемещении жидкости из интрацеллюлярного в экстрацеллюлярное пространство рассчитывают средний объем эритроцита:

$$MCV = (Ht\ \textbf{в}\% \times 10)/\textbf{число эритроцитов в млн} = \textbf{куб. мкм.}$$

Полезную информацию дает расчет средней концентрации гемоглобина в эритроците:

$$MCH = (Hb\ \textbf{в}\% \times 100)/Ht\ \textbf{в}\% = \%.$$

Ежедневно необходимо исследовать концентрацию в плазме макроэлементов (Na+, K+, Cl-, Ca2+), общего белка и альбумина, глюкозы, мочевины, по-

казателей КОС. После травматичных оперативных вмешательств необходимо динамическое наблюдение за показателями коагулограммы.

Коррекция нарушений КОС. Современные органосохраняющие операции, например, двусторонние резекции почек, нередко сопровождаются динамическими расстройствами почечной функции. Роль почек в поддержании постоянства КОС заключается в связывании или выведении ионов водорода и возвращении в кровь ионов натрия и бикарбоната. Почки ежедневно экскретируют 40–60 ммоль H^+ в виде нелетучих кислот, обладают способностью уменьшать или увеличивать концентрацию бикарбонатов в крови при изменении концентрации водородных ионов. Постоянство КОС во многом зависит и от состояния функции печени, поддерживающей окисление большинства органических кислот.

Огромная роль в поддержании постоянства КОС принадлежит дыханию. Через легкие в виде углекислоты выделяется 95% образующихся в организме кислых валентностей. При оперативных вмешательствах на легких и средостении неадекватная вентиляция способна привести к повышению парциального давления CO_2 в альвеолярном воздухе (альвеолярная гиперкапния) и соответственно увеличению напряжения углекислого газа в артериальной крови (артериальная гиперкапния).

К существенным нарушениям метаболизма приводит и сам опухолевый процесс, и методы предоперационной ПХТ, обладающей существенной токсичностью для буферных систем детского организма: бикарбонатной, системы гемоглобин-оксигемоглобин; белковой и фосфатной.

Белки, особенно гемоглобин, являются наиболее мощной буферной системой организма. У детей, перенесших предоперационную ПХТ, возникают условия для существенного снижения активности буферных систем (гипопротеинемия, анемия, гипоксемия, нарушения функции почек и др.).

Из ощелачивающих препаратов исторически наиболее весомый опыт применения приобрел *бикарбонат натрия*. Ощелачивающий эффект при применении бикарбоната натрия (соды) развивается быстро, через 10–15 мин после внутривенного введения. Действие препарата в основном внеклеточное. Однако бикарбонат натрия обладает рядом побочных эффектов, ограничивающих его применение. Использование 44,6 ммоль 7,5% бикарбоната натрия ведет к созданию приблизительно 1 000 мл углекислого газа, который должен быть устранен легкими. Это требует удвоение альвеолярной вентиляции в течение нескольких минут, чтобы предотвратить гиперкапнию. Увеличение CO_2 в крови сопровождается частичным увеличением pCO_2 в клетках, и в результате задержки CO_2 в клетках происходит сдвиг pH в кислую сторону.

В 1959 г. G.G. Nahas как альтернативу представил органический трис-буфер.

Трометамол — (трис-гидроксиметиламинометан, органический трис-буфер, трометамин) — органический аминопротонный акцептор, обладающий низкой токсичностью, который при парентеральном введении становится

компонентом буферной системы организма и используется как ощелачивающий агент в лечении метаболического ацидоза.

Трометамол связывает не только фиксированные катионы и метаболические кислоты, но также и водородные ионы угольной кислоты, таким образом увеличивая количество бикарбонатных анионов (HCO_3). Трометамол быстро восстанавливает pH и стабилизирует КОС при ацидемии, вызванной задержкой углекислоты или накоплением метаболических кислот. Трометамол действует как слабый осмотический диуретик, увеличивая количество щелочной мочи умеренным диуретическим действием, моча при этом приобретает щелочную реакцию. Трометамол широко применяется у пациентов с почечным ацидозом: в сравнении с бикарбонатом натрия, трометамол обеспечивает более быструю и долговременную коррекцию pH. Трометамол быстро восстанавливает физиологические значения pH крови и КОС, нарушенных либо вследствие нарушения работы органов и систем, либо вследствие задержки в организме углекислого газа.

Показания для применения трометамола:

- декомпенсированные формы метаболического и дыхательного ацидоза;
- ацидоз вследствие массивного переливания крови;
- лечение клеточного ацидоза, вызванного диабетической комой;
- шоковые состояния;
- экстракорпоральное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии;
- отек головного мозга;
- функциональная послеоперационная почечная недостаточность;
- интоксикация барбитуратами, салицилатами и метиловым спиртом.

Дозировка трометамола рассчитывается согласно формуле:

$$\text{необходимый объем 3,66\% раствора трометамола (мл)} = \frac{\text{дефицит оснований [BE] (ммоль/л)}}{} \times \text{масса тела (кг)}.$$

Препарат вводится двухэтапно. На первом этапе 25–50% расчетной дозы следует вводить внутривенно в течение 5–10 мин. Через 1 ч повторяют проверку КОС крови, чтобы при необходимости скорригировать первоначально рассчитанное количество трометамола; темп инфузии: 5–10 мл/кг массы тела/ч (или 500 мл/ч), у детей — 10–20 мл/кг массы тела/сут.; суточная доза составляет 1 000–2 000 мл/сут. Трометамол хорошо переносится детьми.

Антибактериальная профилактика в ранний послеоперационный период. Инфекционные осложнения ухудшают результат хирургического лечения и являются одной из основных причин летальности пациентов в онкологической клинике.

Известно, что риск развития инфекционных осложнений в послеоперационный период зависит от степени контаминации микрофлорой оперируемых тканей. Согласно этому операции подразделяют на чистые, условно-конта-

минированные, контаминированные и грязные. При условно-контаминированных и контаминированных операциях с профилактической целью общепринятым считается применение антибиотиков широкого спектра действия. Практический опыт, однако, свидетельствует о том, что и при чистых операциях, к которым относятся операции на легких, средостении, необходимо проводить антибактериальную профилактику, учитывая активизацию эндогенной флоры пациента в условиях несостоятельности барьерной функции слизистых оболочек верхних дыхательных путей, массивно колонизированных бактериями. Кроме вида хирургического вмешательства, при выборе рационального антибиотика у детей в ранний послеоперационный период с целью профилактики гнойно-септических осложнений учитываются следующие факторы: предоперационная ПХТ и ее осложнения, незавершенная нормализация лейкопоэза, антибактериальная терапия в анамнезе, сопутствующая патология.

Больные, оперированные по поводу солидных опухолей, предрасположены к инфекции вследствие обструкции естественных пассажей (бронхиальные пути, мочевыводящий тракт, желчные пути, ЖКТ), повреждения анатомических барьеров (поверхности кожи и слизистых) в результате ХТ или ЛТ, дисфункции ЦНС, а также наличия катетеров, дренажей, протезов и проч. Поскольку на практике невозможно достаточно быстро получить микробиологические данные об этиологии инфекционного процесса и антибиотикочувствительности, используются два пути антибиотикотерапии: *эскалационный* («от менее мощных к более мощным») и *деэскалационный* (терапию начинают сразу с введения препаратов резерва).

У больных без нейтропении и при чистых операциях профилактика послеоперационной инфекции возможна различными группами антибиотиков, включая полусинтетические пенициллины (табл. 7.15). Применение мощных антибиотиков показано после ХТ, сопровождающейся выраженной лейкопенией (нейтропенией), после операций на ЖКТ, вмешательств по поводу опухолей в состоянии распада, а также при развившейся инфекции.

Задача антимикробной терапии больных в ранний послеоперационный период — блокада системной воспалительной реакции на уровне ее экзогенных микробных медиаторов с целью предотвращения персистенции, генерализации и рецидива инфекционного процесса.

У больных без нейтропении и при чистых операциях профилактика послеоперационной инфекции возможна различными группами антибиотиков, включая полусинтетические пенициллины. Применение мощных антибиотиков (по деэскалационному принципу) показано у детей с незавершенным восстановлением лейкопоэза, перенесших оперативное вмешательство после ПХТ, операций на ЖКТ, вмешательств по поводу опухолей в состоянии распада, а также при развившейся инфекции.

Продолжительность антибактериальной терапии во многом зависит от ее эффективности и проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции.

Таблица 7.15. Антибактериальные средства, рекомендуемые для профилактики инфекции

Антибиотик	Возраст	Суточная доза	Кратность	Путь
Полусинтетические пенициллины				
Ампициллин	Дети Взрослые	100–200 мг/кг 2–3 г	4–6	внутримышечно, внутривенно
Метициллин	Дети Взрослые	150–400 мг/кг 4–12 г	4–6	внутримышечно, внутривенно
Оксациллин	Новорожденные Дети до 3 мес. 3 мес. до 2 лет Дети 2–6 лет 6 лет и старше	90–150 мг/кг 200 мг/кг 1 г/кг 2 г/кг 2–4 г	4–6	внутримышечно, внутривенно
Амоксициллин	Дети до года Дети Взрослые	100 мг/кг 50–200 мг/кг 2–12 г	2–3	внутримышечно, внутривенно
Полусинтетические пенициллины, активные в отношении P. aeruginosa				
Азлоциллин	Дети Взрослые	50–100 мг/кг 75–300 мг/кг	2–3	внутримышечно, внутривенно
Карбенициллин	Дети Взрослые	50–500 мг/кг 20–30 г	3–4	внутримышечно, внутривенно
Мезлоциллин	Дети Взрослые	100–300 мг/кг 100–300 мг/кг	3–4	внутримышечно, внутривенно
Цефалоспорины (в скобках — поколение)				
Цефазолин (1)	Все возрасты	100–120 мг/кг	2–4	внутримышечно, внутривенно
Цефуроксим (2)	Все возрасты	100–150 мг/кг	3–4	внутримышечно, внутривенно
Цефотаксим (3)	Все возрасты	100–100 мг/кг	2–4	внутримышечно, внутривенно
Цефтазидим (3)	Все возрасты	100–120 мг/кг	3–4	внутримышечно, внутривенно
Цефтриаксон (3)	Все возрасты	100–120 мг/кг	1	внутримышечно, внутривенно
Цефоперазон (3)	Дети Взрослые	100–200 мг/кг Не более 12 г	2	внутримышечно, внутривенно
Цефепим (4)	Все возрасты	100–150мг/кг	2	внутримышечно, внутривенно
Фторхинолоны				
Пефлоксацин	Дети Взрослые	20 мк/кг 11–13 мг/кг	2	внутривенно
Ципрофлоксацин	Дети Взрослые	20 мк/кг 11–13 мг/кг	2	внутривенно
Левофлоксацин	Дети Взрослые	20 мк/кг 13–16 мг/кг	2	внутривенно
Моксифлоксацин	Дети Взрослые	20 мк/кг 5–6 мг/кг	1	внутривенно
Макролиды				
Эритромицин	Все возрасты	15–20 мг/кг	3–4	внутривенно

Антибиотик	Возраст	Суточная доза	Кратность	Путь
Клиндамицин	Все возрасты	10–40 мг/кг	3–4	внутримышечно, внутривенно
Азитромицин	Дети Взрослые	10 мг/кг 500–1 000 мг	1	внутривенно
Аминогликозиды				
Амикацин	Все возрасты	15 мг/кг	1–2	внутримышечно, внутривенно
Канамицин	Дети Взрослые	15 мг/кг Не более 2 г	1–2	внутримышечно, внутривенно
Тобрамицин		3–5 мг/кг	3	внутримышечно, внутривенно
Гликопептиды и оксазолиноиды				
Ванкомицин	Все возрасты	40–60 мг/кг	2–4	внутривенно
Линезолид	Дети Взрослые	20–30 мг/кг 0,8–1,2 г	2	внутривенно
Карбапенемы				
Имипенем	Дети до 40 кг Взрослые	60–100 мг/кг 1–4 г	3–4	внутривенно
Меронем	Дети Взрослые	60–120 мг/кг 1,5–8 г	3	внутривенно
Дорипенем	Дети Взрослые	60–100 мг/кг 1,5 г	3	внутривенно
Синтетические антибактериальные средства				
Метранидазол	Дети Взрослые	7,5–22 мг/кг 0,75–1 г	2–3	внутривенно
Сульфаниламиды				
Ко-тримоксазол		15–20 мг/кг (по триметоприму)	1–2	внутримышечно, внутривенно
Противогрибковые				
Флуконазол	Дети Взрослые	6–12 мг/кг 200–400 мг	1	внутривенно
Амфотерицин В	Все возрасты	0,25–1мг/кг	1	внутривенно
Вориконазол	Дети Взрослые	6–12 мг/кг 6–12 мг/кг	2	внутривенно
Каспофунгин	Дети Взрослые	50 мг 50 мг	1	внутривенно

В связи с отсутствием патогномоничных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении антибиотикотерапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента.

В общем виде критерии, на основании которых можно судить о достаточности антибактериальной терапии и возможности ее отмены, включают:

1) положительную динамику основных симптомов инфекции;
2) отсутствие признаков системной воспалительной реакции;

3) нормализацию количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной Формулы;
4) нормализацию функции ЖКТ;
5) отрицательную гемокультуру.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии.

Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура в пределах 37,9 °С) без ознобов и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует продолжения антибактериальной терапии, так же как и сохранение умеренного лейкоцитоза (6–10 × 10^9/л) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции.

Большую роль при выборе или смене антибактериальных средств играет наличие дренажных трубок, эпидуральных и центральных венозных катетеров. При отсутствии по разным причинам микробиологического заключения смена антибиотиков проводится на основе наличия признаков синдрома системного воспалительного ответа — нарастания лейкоцитоза, лихорадки и показателей С-реактивного белка. Безусловно, на выбор антибиотиков оказывают влияние результаты бактериологического исследования смывов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Относительно часто высевается золотистый стафилоккок и энтерококки. Появление синегнойной палочки чаще связано с больными, поступившими в отделение реанимации и интенсивной терапии для интенсивной терапии, с синегнойным сепсисом на фоне аплазии костного мозга.

Длительность антибактериальной профилактики у детей, оперированных по поводу злокачественных опухолей, не может ограничиваться одними сутками. Профилактику целесообразно проводить до окончательного купирования синдрома системного воспалительного ответа. Однако лишь одно из ее клинических проявлений (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии.

Глава 8 Принципы нутритивной поддержки

Данные мировой литературы о недостаточности питания у детей со злокачественными новообразованиями противоречивы. Частота недостаточности питания в передовых странах колеблется в пределах 10–50%.

Организм ребенка, страдающего злокачественной опухолью, нуждается в дополнительных энергетических и пластических субстратах протеинах, жирах и углеводах. Потеря массы тела и развитие синдрома анорексии-кахексии при онкологических заболеваниях у детей могут быть обусловлены агрессивностью злокачественной опухоли, ее локализацией и степенью распространенности процесса.

При солидных опухолях недостаточность питания регистрируется чаще по сравнению с лейкемиями и лимфомами.

Неполноценное питание связано не только с особенностями роста злокачественной опухоли, но и с агрессивностью лечения (оперативное вмешательство, ЛТ, ПХТ). Специфическое противоопухолевое лечение способно привести к питательной недостаточности за короткий срок.

Учитывая многообразие причин, причиняющих ущерб детскому организму в период специфического лечения, роль адекватного питания трудно переоценить. Только в условиях рационального снабжения организма ребенка источниками энергии и пластическими материалами можно рассчитывать на поддержание иммунного статуса.

Причины недостаточного питания включают:

- сниженное потребление пищи в связи с анорексией, тошнотой и мукозитами;
- рвоту, диарею и недостаточность всасывания;
- повышенную потребность в энергии (гиперметаболизм).

При адекватной нутритивной поддержке:

- улучшаются показатели иммунологической защиты;
- отмечается меньшая восприимчивость к инфекции;
- увеличивается выживаемость детей со злокачественными опухолями;
- проявляется меньшее число нежелательных эффектов лечения и лучший ответ на лечение.

Отсутствие полноценной нутритивной поддержки ребенка может привести к увеличению потерь азота с мочой в 2–3 раза и саркопении (истощению скелетных мышц), возрастанию окисления глюкозы в тканях и повышению основного обмена в несколько раз.

Особенности обмена веществ у детей. У детей, в отличие от взрослых, значительная часть энергии расходуется на рост и пластические процессы (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Величина основного обмена у детей в зависимости от возраста

Возраст	Основной обмен, ккал/м^2
Первые дни жизни	512
1–3 года	1 200
10–14 лет	960

Главной причиной, во многом определяющей состояние процессов обмена в детском возрасте, является незавершенность развития гуморальных и нервных механизмов регуляции, которые обеспечивают приспособление организма к воздействию внешней среды и более однородный характер ответных реакций. Выражением незрелости регуляторных механизмов является, например, недостаточная способность печени и почек осуществлять дезинтоксикацию организма, а также значительные колебания осмотического давления плазмы крови, тенденция к гиперкалиемии и проч.

Белковый обмен характеризуется положительным азотистым балансом и повышенной потребностью в белке. Ребенку требуется в 4–7 раз больше аминокислот, чем взрослому.

Белки играют самую важную роль в поддержании азотистого баланса. Для нормального развития организма важно не только количество, но и качество белка, биологическая ценность которого определяется комплексом содержащихся в нем аминокислот. Белковая потребность зависит от возраста ребенка и его массы тела.

Доля животных белков, содержащих все незаменимые аминокислоты в оптимальных количествах и соотношении, должна быть максимальна в рационе детей раннего возраста с постепенным снижением до 60 % у детей старшей возрастной группы. Использование белка для энергетических затрат нерационально, так как в результате его распада образуется большое количество кислых радикалов и аммиака, токсичных для организма ребенка.

Азотистое равновесие — это состояние азотистого обмена, при котором количество введенного за единицу времени азота равно количеству выведенного.

У детей более активно, чем у взрослых, протекают процессы трансаминирования аминокислот. Активность ферментов (аминотрансфераз, трансаминаз), катализирующих эти реакции, имеет большое диагностическое значение. Интенсивность азотистого обмена на протяжении роста и развития ребенка подвергается изменениям, особенно ярко выраженным у новорожденных и детей раннего возраста. Так, в течение первых 3 дней жизни азотистый баланс отрицателен, что объясняется недостаточным поступлением белка с пищей. Наиболее высокая усвояемость азота в организме ребенка наблюдается у детей первых месяцев жизни, что сопровождается положительным азотистым балансом, который постепенно приближается к равновесию в первые 3–6 мес. жизни, хотя и остается положительным.

Средние величины потребности в незаменимых аминокислотах у детей в 6 раз больше, чем у взрослых (незаменимой аминокислотой для детей в возрасте до 3 мес. является цистин, а до 5 лет — и гистидин). Грудной ребенок в отличие от более старших детей не может ограничиваться минимальными или средними количествами белка, а требует для своего нормального развития оптимального количества, соответствующего суточным потребностям.

Утилизации белков в раннем детском возрасте значительно способствует адекватное введение углеводов. Суточное количество азота, выделяемое с мочой, у детей в возрасте до 1-го года выше, чем у более старших детей, и составляет в среднем 350–450 мг/кг в сутки. У грудных детей общего азота мочи выделяется за счет мочевины на 10% меньше, чем у взрослых людей.

Дефицит белка не только нарушает процессы роста детей, но и снижает резистентность к инфекции, так как в условиях белкового голодания нарушаются специфические и неспецифические механизмы иммунитета (синтез иммуноглобулинов, интерферона, белков комплимента и др.). Инфекционный процесс, в свою очередь, повышает потребность в белке, получается замкнутый круг.

У ребенка значительно выше потребность в углеводах, чем у взрослых. В основном за счет углеводов покрываются энергетические потребности. Обмен углеводов тесно связан с обменом азота. Глюкоза способствует регенерации белка, ее введение уменьшает концентрацию аминокислот в крови. Энергия реакций углеводного обмена требуется для полного использования жира.

Углеводы — важнейший источник энергии для организма в целом и для таких органов, в частности, как головной мозг, нервная ткань, эритроциты, почки, сетчатка. Углеводы грудного молока обеспечивают не менее 40% энерегетической ценности в рационе новорожденных и детей грудного возраста.

Углеводы участвуют в регуляции различных жизненно важных процессов. Особенности углеводного обмена у детей раннего возраста характеризуются высокой усвояемостью углеводов (98–99%). Это объясняет относительно низкий уровень сахара в крови у детей в возрасте до 1-го года по сравнению с детьми более старшего возраста.

Натощак в крови здоровых грудных детей количество глюкозы колеблется в пределах 3,3–4,9 ммоль/л. Гликолиз у маленьких детей протекает более ин-

тенсивно, чем у детей старшего возраста. Количество лактата в крови детей 1-го года жизни на 30% выше, чем у взрослого человека. Известно, что гликолиз наиболее резко выражен в тканях, растущих особенно интенсивно, — эмбриональных тканях, опухолевых клетках.

Таблица 8.2. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для детей и подростков в день (для детей первого года — на кг массы)

Возраст	Энергия, ккал	Белки, г		Жиры, г	Углеводы, г
		Всего	Животные		
0–3 мес.	115	2,2	2,2	6,5 (0,7)	13
4–6 мес.	115	2,6	2,5	6,0 (0,7)	13
7–12 мес.	110	2,9	2,3	5,5 (0,7)	13
1–3 года	1 540	53	37	53	212
4–6 лет	1 970	68	44	68	272
6 лет (школьники)	2 000	69	45	67	285
7–10 лет	2 350	77	46	79	335
11–13 лет, мальчики	2 750	90	54	92	390
11–13 лет, девочки	2 500	82	49	84	335
14–17 лет, юноши	3 000	98	50	100	425
14–17 лет, девушки	2 600	90	54	90	360

Жиры (липиды) составляют около ⅛ части тела ребенка и является носителем энергии, способствует усвоению жирорастворимых витаминов, защищает организм от охлаждения, является структурной частью многих тканей. Отдельные ненасыщенные жирные кислоты необходимы для роста и нормальной функции кожи. Липолиз у детей раннего возраста главным образом происходит в желудке. Освободившиеся среднецепочечные жирные кислоты абсорбируются стенкой желудка, попадают в портальную систему и далее в печень, где подвергаются окислению. Панкреатическая липаза гидролизует триглицериды в просвете тонкой кишки. Щелочная среда, необходимая для гидролиза, создается желчными кислотами. В расщеплении триглицеридов большое значение имеют желчные кислоты, синтезируемые в печени из холестерина. Соли желчных кислот стимулируют липазу женского молока, которая в 12-перстной кишке гидролизует и длинноцепочечные, и среднецепочечные триглицериды. Данный механизм гидролиза возможен только при естественном вскармливании.

Образующиеся короткоцепочечные жирные кислоты утилизируются слизистой толстой кишки. Всасывание короткоцепочечных жирных кислот способствует абсорбции воды и натрия из толстой кишки, что обеспечивает антидиарейный эффект.

Задачи и принципы энтерального питания детей. Злокачественный опухолевый процесс и специфическое противоопухолевое лечение способны привести к питательной недостаточности за короткий срок. Причины недостаточного питания:

- сниженное потребление пищи;

- повышенная потребность в энергии (гиперметаболизм);
- побочные эффекты противоопухолевой терапии: тошнота, рвота, диарея, недостаточность всасывания и т. п.;
- мукозиты, стоматиты.

При адекватной нутритивной поддержке улучшаются показатели иммунологической защиты, отмечается меньшая восприимчивость к инфекции, увеличивается выживаемость детей со злокачественными опухолями, проявляется меньшее число нежелательных эффектов лечения и лучший ответ на лечение.

Одной из наиболее физиологичных форм нутритивной поддержки является энтеральное питание. У детей пероральный прием питательных смесей (*sip feeding*) осуществляется чаще, чем классическое зондовое питание (*tube feeding*), хотя последнее имеет показания в ранний послеоперационный период при парезе кишечника, в ситуациях, связанных с проведением искусственной вентиляции легких, при коматозных состояниях или фармакологическом угнетении сознания, а также при ограничении актов жевания и глотания. Для энтерального питания на протяжении менее 3 нед. используют назогастральный или назоеюнальный доступ.

В отличие от парентерального при энтеральном питании лучше осуществляется поддержание структурной и функциональной интеграции ЖКТ, снижение риска бактериальной транслокации, техническая простота и безопасность, большая физиологичность и эффективность использования нутритивных субстратов, уменьшение гепатобилиарных осложнений, улучшение исхода и снижение стоимости лечения.

В 24% случаев энтеральное питание назначают детям в связи с непереносимостью лактозы. Стремление к расширению энтерального питания у детей и одновременному сокращению показаний к введению зонда привело к применению энтеральных смесей для перорального приема. При возможности применения питательных смесей через рот используют промышленные безлактозные полимерные смеси с высоким содержанием белка и других нутриентов.

В детской онкологической практике смеси для перорального применения некоторые авторы признают препаратами выбора.

Смеси для энтерального и лечебного питания детей (табл. 8.3). Современная энтеральная смесь, применяемая с целью лечебного питания, должна иметь достаточную энергетическую плотность (не менее 1 ккал/мл), невысокую осмолярность и относительно невысокую вязкость. Кроме того, к требованиям, предъявляемым к энтеральным смесям, следует причислить отсутствие или значительное снижение концентрации лактозы. Питательная смесь не должна излишне активизировать перистальтику кишечника.

Элементные смеси показаны для детей, имеющих тяжелые проявления аллергии к белкам, включая белки коровьего молока, поливалентную пищевую аллергию, нарушения всасывания белков в тонком кишечнике («синдром короткой кишки»). Представителем элементных смесей является **Неокейт** (SNS International Ltd., Великобритания), зарегистрированный в России в 2008 г. для применения у новорожденных и детей в возрасте до 1 года. Это полноценное

гипоаллергенное элементное питание на основе свободных аминокислот. Содержит незаменимые аминокислоты, эффективно восстанаваливающие азотистый баланс. Смесь применяется не только при пищевой аллергии, но и при мальабсорбции, а также мальдигестии. За счет физиологической осмолярности не дает побочных реакций в виде диареи. Помимо аминокислот Неокейт содержит сбалансированное количество эссенциальных длинноцепочечных жирных кислот, что важно для развития ЦНС и сетчатки у новорожденных. Включает карнитин, не содержит лактозу, глютен и холестерин.

Применяется не только для лечения, но и диагностики пищевой аллергии. Вводят смесь как через зонд, так и перорально. Неокейт может применяться как единственный полноценный источник питания.

Помимо полимерных и полуэлементных смесей для перорального применения в настоящее время активно применяют **модули** для обогащения натуральной пищи белком, углеводами или липидами.

Модули, применяемые для коррекции дефицита того или иного нутриента, добавляют в каши, супы, соки, пюре непосредственно перед употреблением пищи.

В детской онкологической практике широкое применение нашли **полуэлементные смеси**, которые легко усваиваются благодаря гидролизованному белку и среднецепочечным триглицеридам. Эти смеси оптимизируют процесс всасывания нутриентов при нарушении функции ЖКТ, включая ранний послеоперациононый период, реакцию кишечника на ХТ в виде диареи или пареза кишечника. Ранний этап энтерального питания называют адаптирующим. На этом этапе применение легких для усвоения ингредиентов в виде элементных или полуэлементных смесей признано наиболее целесообразным. Кроме того, пептиды и аминокислоты, образовавшиеся при гидролизе белка, не носят антигенных детерминант, свойственных белку, и поэтому могут использоваться при пищевой аллергии.

Для детей первого года жизни разработана смесь **Пептикейт** (Нутриция, Нидерланды) — полноценная полуэлементная лечебная смесь на основе 100% гидролизата сывороточного белка с добавлением триглицеридов со средней длиной углеродной цепи (табл. 8.4). Обогащена таурином и селеном, комплексом антиоксидантов для дополнительной защиты организма и поддержания иммунитета ребенка. Не содержит лактозу и глютен. Имеет максимально низкое содержание β-лактоглобулина — наиболее аллергенного белка коровьего молока.

Состав: глюкозный сироп, гидролизат сывороточного белка, триглицериды со средней длиной цепи, растительные масла, минеральные вещества, витамины, микроэлементы, биотин, L-карнитин, холин, инозитол, селен. Жиры (3,5 г/100 мл) представлены растительными (1,7 г/100 мл) и среднецепочечными триглицеридами (1,8 г/100 мл). Полиненасыщенные жирные кислоты (омега-6) представлены линолевой, альфа-линоленовой и арахидоновой кислотой. Смесь содержит омега-3 жирную кислоту (докозогексаеновую).

Пептикейт может применяться как единственный источник питания для детей первого года жизни и как часть диеты для детей старшего возраста с особыми диетическими потребностями.

Таблица 8.3. Классификация смесей для энтерального и лечебного питания

	Дети до 1 года	Дети от 1 до 6 лет	Дети старше 6 лет
Элементные смеси	Неокейт (Neocate, Nutricia) Полноценное элементное питание, сухая смесь в банках. На основе аминокислот		
Полуэлементные смеси	Пептикейт (Pepticate, Nutricia) Полноценное, полуэлементное питание, сухая смесь в банках. На основе пептидов и аминокислот	Нутризон эдванст Пептисорб (Nutrison Advanced Peptisorb, Nutricia) Полноценная, полуэлементая, жидкая, стерильная, готовая к употреблению питательная смесь на основе пептидов и аминокислот	
	Альфаре (Nestle) Полуэлементная гипоаллергенная безлактозная смесь на основе гидролизата сывороточных белков. Сухая смесь в банках	Пептамен юниор (Nestle) Пептамен Юниор может использоваться как единственный источник питания или как добавка к обычной пище. Смесь не содержит глютен и лактозу. Является низкошлаковой диетой	Пептамен (Nestle)
Полисубстратные	Инфатрини (Infatrini, Nutricia) Полноценная, готовая к употреблению жидкая смесь в стерильной упаковке	Нутрини (Nutrini, Nutricia) Полноценная, готовая к употреблению жидкая стерильная смесь. Производится в нескольких вариантах: стандартная, с пищевыми волокнами и с увеличенным калоражем	Нутризон (Nutrison, Nutricia) Полноценная питательная смесь. Производится в нескольких вариантах: стандартная, с пищевыми волокнами и с увеличенным калоражем. Производится как в виде сухой смеси, так и в жидкой форме в стерильной упаковке
		Клинутрен Юниор (Nestle) Питательная сухая смесь в банках	Нутридринк (Nutridrink, Nutricia) Питательная смесь, готовая к употреблению, в стерильной порционной упаковке
		Педиашур (Abbott) Жидкая питательная смесь, готовая к применению	Фортикер (Forticare, Nutricia) Полноценная, обогащенная питательная смесь в стерильной порционной упаковке
		Нутриэн юниор (Нутритек)	Нутриэн элементаль

Таблица 8.4. Основные нутриенты и калорийность смеси Пептикейт

Пептикейт	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	66
Белок, г	1,8
Жир, г	3,5
Углеводы, г	6,8
Осмолярность, мосм/л	190

Показания к применению:

- полиорганные атопические заболевания вследствие непереносимости любых белков животного или растительного происхождения, в том числе белков коровьего молока и сои;
- аллергическое поражение кожи;
- аллергическая энтеропатия;
- энтероколит;
- длительный диарейный синдром;
- целиакия;
- муковисцидоз;
- болезнь Крона;
- состояние после резекции тонкого кишечника;
- глубокая недоношенность.

Примечание: добавление селена в молочные смеси снижает риск развития вирусных и бактериальных инфекций; злокачественных новообразований; дистрофии миокарда; снижения выработки гормонов щитовидной железы Т3, Т4; выпадения волос; нарушения функции печени и др.

К полуэлементным смесям, применяемым у детей в возрасте от 1 года и старше, относится Нутризон эдванст Пептисорб (Нутриция, Нидерланды). Это стерильное, готовое к употреблению питание с олигопептидами и среднецепочечными триглицеридами. Применение данной питательной смеси позволяет восстановить функцию ЖКТ у больных с ферментопатией и мальсорбцией любого происхождения.

Полуэлементной гипоаллергенной безлактозной смесью на основе гидролизата сывороточных белков является легко абсорбируемая смесь **Альфаре** (Нестле, Швейцария), применяемая у детей с рождения с целью коррекции всех видов пищевой непереносимости. Для изготовления смеси Альфаре используется новая технология получения пептидов, способствующая оптимизации аминокислотного состава и улучшению вкуса. В состав смеси входят липиды (DHA/GLA), обладающие противовоспалительной активностью, а также среднецепочечные триглицериды, которые являются легкодоступным источником энергии.

У детей, получавших Альфаре, отмечается более быстрое восстановление слизистой оболочки кишечника из-за присутствия в составе смеси нуклеотидов (табл. 8.5). Оптимальный углеводный компонент смеси облегчает всасывание поврежденной слизистой, что способствует нормализации процессов пищеварения. Высокогидролизованный сывороточный белок (80% олигопеп-

тидов/20% свободных аминокислот): приближен по составу к белкам грудного молока за счет обогащения α-лактальбумином; менее 1 мкг иммунореактивного белка на 1 г белка; высокая пищевая ценность; улучшенные вкусовые качества. Противовоспалительные липиды DHA/GLA: уменьшают выработку провоспалительных цитокинов (TNF-α и ИЛ-1β). Легко абсорбируемый углеводный компонент (88% мальтодекстрина, 12% крахмала): легко переваривается и усваивается даже детьми с тяжелой атрофией слизистой кишечника; обеспечивает низкую осмолярность смеси (217 мосм/л).

Таблица 8.5. Основные нутриенты и калорийность смеси Альфаре

Альфаре	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	70
Белок-гидролизат, г	2,1
Жир, г	3,5
Линолевая кислота, мг	0,5
Альфа-линоленовая кислота, мг	53,5
Углеводы	
Мальтодекстрин, г	6,6
Крахмал, г	0,.8

Показания к применению: пищевая непереносимость, вызванная тяжелой острой и хронической диареей, синдром мальабсорбции; аллергия на белок коровьего молока, сои или любой другой белок животного или растительного происхождения; атопический дерматит, экзема.

Другие клинические показания:

- предоперационная подготовка и послеоперационное питание;
- обширная резекция кишечника (синдром короткой кишки);
- онкологические заболевания, во время курса ЛТ и ХТ;
- эозинофильный гастроэнтерит, билиарная атрезия;
- муковисцидоз;
- целиакия;
- реанимационные состояния, ожоги.

Противопоказания: галактоземия; диарея с метаболической или эндокринной этиологией; врожденное нарушение абсорбции хлора; врожденная мальабсорбция глюкозы и галактозы.

Пептамен Юниор (Нестле, Швейцария) — полноценное сбалансированное полуэлементное питание на основе пептидов для детей от 1 года до 10 лет. Пептиды, получаемые при гидролизе сывороточных белков, обеспечивают хорошую переносимость, усвоение и утилизацию азота.

Пептамен Юниор может использоваться как единственный источник питания или как добавка к обычной пище (табл. 8.6). Смесь не содержит глютен и лактозу. Является низкошлаковой диетой. Оладает приятным ванильным вкусом, который позволяет использовать его для перорального и зондового питания. Пептамен Юниор содержит все ключевые элементы системы антиоксидантной защиты организма: цистеин, витамин С, витамин Е, бета-каротин, цинк и селен. Необходимое содержание цистеина обеспечивает синтез глу-

татиона — антиоксиданта, который является незаменимым компонентом для регенерации всего антиоксидантного процесса. Соотношение ω-6 : ω-3 равно 7,5 : 1. Осмолярность — 285 мосм/л.

Таблица 8.6. Основные нутриенты и калорийность смеси Пептамен Юниор

Пептамен Юниор	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	100
Белок, г	3,0
Жиры, г	3,8
Углеводы, г	13,8

Предназначен для больных с нарушением функции ЖКТ — синдром мальабсорбции, хроническая диарея, панкреатит, обширная резекция кишечника (синдром короткой кишки); ВИЧ/СПИД, муковисцидоз, целиакия, онкология, радио- и ХТ.

Может использоваться как последующая смесь после применения Альфаре при достижении ребенком возраста старше года.

Характерные качества смеси Пептамен Юниор:

- хороший вкус;
- оптимальная скорость опорожнения желудка;
- улучшенная всасываемость;
- оптимальная моторика;
- отличная переносимость.

Применение смеси Пептамен Юниор способствует снижению риска осложнений у больных, находящихся в критических состояниях за счет уменьшения времени питания, предотвращения диареи, уменьшения желудочного остаточного объема. Смесь способствует быстрому опорожнению желудка, снижая, таким образом, частоту срыгивания и риск аспирации. Улучшает висцеральный синтез белка в наиболее короткие сроки.

Белковый состав смеси Пептамен Юниор на 100% представлен гидролизованным сывороточным белком. Сывороточный белок богат цистеином, который идет на синтез самого главного антиоксиданта в организме человека — глютатиона. Это составляет 16% общей энергетической ценности (30 г/1000 ккал), что позволило добиться следующих преимуществ:

- хорошая переносимость, усвоение и утилизация белкового компонента смеси;
- лучшая абсорбция и усваиваемость пептидов в ЖКТ в сравнении со свободными аминокислотами или полипептидами;
- лучшее обеспечение целостности ЖКТ;
- лучшая биодоступность и общая утилизация пептидов.

Жировой состав смеси Пептамен Юниор:

- содержит наилучшее соотношение ω-6 : ω-3 жирных кислот — 7 : 1, что обеспечивает противовоспалительную направленность в действии смеси;

- общее количество жира 38,5 г/1 000 ккал, что составляет 33% общей энергетической ценности;
- среднецепочечные триглицериды составляют 70% липидного компонента смеси и являются быстро- и легкодоступным источником энергии для больных с синдромом мальабсорбции;
- среднецепочечные триглицериды при переваривании не нуждаются в ферментах поджелудочной железы, кишечника и желчных кислотах;
- среднецепочечные триглицериды благоприятствуют абсорбции длинно-цепочечных триглицеридов и жирорастворимых витаминов;
- липидный профиль смеси Пептамен Юниор направлен на улучшение переносимости у больных с нарушенной функцией ЖКТ.

Углеводный состав смеси Пептамен Юниор:

- характеризуется умеренным содержанием углеводов — 13,8 г/100 ккал, что важно для пациентов с гипергликемией и инсулинорезистентностью;
- углеводный компонент обеспечивает 55% общей энергетической ценности за счет мальтодекстрина и кукурузного крахмала, что позволяет снизить осмолярность и улучшить переносимость, особенно при зондовом питании;
- не содержит лактозу, что позволяет избежать гастроинтестинального дискомфорта и возникновения диарей, которые ассоциируются с лактазной недостаточностью;
- умеренное количество углеводов продуцирует меньше CO_2, уменьшает дыхательный коэффициент и нагрузку на легочную систему организма.

Смесь не содержит глютен.

Характеристики современных полимерных полисубстратных смесей, применяемых в педиатрии, детской хирургии и детской онкологии

Для детей до 1 года предназначена питательная смесь **Инфатрини**. Смесь изокалорическая (100 ккал/100 мл), имеет оптимальное соотношение белковых и небелковых калорий, физиологическую осмолярность (295 мосм/л). Как и другие жидкие смеси для энтерального питания, Инфатрини показана как для перорального применения, так и для питания через зонд в ситуациях, когда невозможно питание естественным путем (нарушение глотания и проходимость верхних отделов ЖКТ), при синдроме анорексии-кахексии, при гипотрофии, при белково-энергетической недостаточности, а также при острых и хронически протекающих заболеваниях.

Смесь Инфатрини имеет достаточно высокое содержание белка (2,6 г/100 мл), включающего белок молочной сыворотки (60%). Углеводы (10,3 г/100 мл) представлены моно-и полисахаридами, включая лактозу. Жиры (5,4 г/100 мл) представлены жирами растительного происхождения. Отношение омега-6 : омега-3 жирных кислот 5 : 1. Смесь также содержит пищевые волокна, каротиноиды, карнитин, холин, инозитол и таурин. Кислотность

невысока (pH 6,8), осмолярность физиологическая (295 мосм/л). Смесь содержит все необходимые по возрасту витамины и минералы.

Таким образом, смесь Инфатрини предназначается не только для коррекции веса и роста ребенка, имеющего ту или иную степень недостаточности питания, но и представляет собой средство иммунного питания и препарата, подавляющего системную воспалительную реакцию за счет обогащения омега-3 жирными кислотами. Оптимальное количество пищевых волокон позволяет использовать Инфатрини для нормализации функции ЖКТ, восстановления микробиоценоза кишечника.

Нутрини (Нутриция, Нидерланды) выпускается в формах Нутрини и Нутрини с пищевыми волокнами, энергетическая плотность которых составляет 100 ккал/100 мл, а также Нутрини Энергия (150 ккал/кг).

Показания к применению смесей Нутрини:

- синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма;
- ограничение возможности питаться самостоятельно;
- нарушение всасывания;
- недостаток пищеварительных ферментов;
- синдром «короткой кишки»;
- белково-энергетическая недостаточность.

Смеси Нутрини и Нутрини с пищевыми волокнами содержат одинаковое количество белка, в составе которого белок молочной сыворотки 60% и казеинат 40%. Углеводы (12,5 г/100 мл) представлены главным образом полисахаридами, жиры (4,4 г/100 мл) в основном растительного происхождения с высоким содержанием омега-3 жирных кислот. Количественное отношение омега-3 к омега-6 жирных кислот составляет 6 : 1.

Смесь Нутрини с пищевыми волокнами содержит растворимые и нерастворимые пищевые волокна в равных пропорциях. Все перечисленные формы Нутрини содержат каротиноиды, L-карнитин, холин и таурин, биологические свойства которых изложены ранее. Осмолярность Нутрини и Нутрини с пищевыми волокнами оптимальная (соответственно 200 и 205 мосмоль/л), Нутрини Энергия — физиологическая (300 мосмоль).

Клинутрен Юниор (Нестле, Швейцария) — питательная смесь, показавшая отличные качества при назначении детям в возрасте от 1 года в целях коррекции недостаточности питания, повышения массы тела, коррекции нарушений метаболизма. Энергетическая ценность составляет 1 ккал/мл, содержание белка — 3 г/100 мл, соотношение белков, жиров и углеводов в процентах составляет 12 : 35 : 53. Соотношение казеинатов и сывороточных белков в смеси составляет 50/50, что важно для обеспечения оптимальной усвояемости белка. Суточное количество витаминов и микроэлементов, соответствующее потребностям детей 1–3 лет, содержится в 1 000 мл смеси, 4–10 лет — в 1 500 мл. Смесь содержит L-карнитин, оптимизирующий усвоение жирных кислот, и таурин — условно незаменимую аминокислоту, необходимую детям в период лечения.

Белковый компонент смеси состоит на 50% из сывороточного белка и 50% — казеина, что обеспечивает наличие всех незаменимых и заменимых аминокислот, в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Сывороточный белок богат аминокислотой цистеином, которая идет на синтез глутатиона — самого главного антиоксиданта в организме человека. К тому же цистеин способствует активному всасыванию железа в тонком кишечнике. Белковый состав смеси способствует быстрому опорожнению желудка, что снижает риск регургитации, аспирации желудочного содержимого и обеспечивает длительный эффект насыщения. Общее содержание белка в расчете на 1 000 ккал готовой смеси составляет 30 г.

Жировой компонент смеси на 20% состоит из среднецепочечных триглицеридов; 5,7% общего калоража смеси покрывается за счет незаменимых жирных кислот. Соотношение омега-6 : омега-3 равно 5,4 : 1, что обеспечивает целостность клеточных мембран и адекватный иммунный ответ. Общее содержание жира в 100 мл готовой смеси составляет 3,9 г.

Углеводный компонент представлен легко абсорбируемыми сахарозой и мальтодекстрином, способствующими выделению эндогенного инсулина. Общее содержание углеводов в 100 мл готовой смеси составляет 11,3 г. При стандартном разведении смесь изотонична. Осмолярность — 270 мосм/л.

Показания к применению:

- повышенные энергетические потребности, которые невозможно покрыть за счет обычной диеты (тяжелые заболевания, включая онкологические, при сохраненной функции ЖКТ);
- задержка роста, гипотрофия, недостаточность питания (кахексия различного генеза), белково-энергетическая недостаточность, истощение (маразм, квашиоркор);
- нарушения функции жевания и глотания (в онкологии при опухолях языка, тканей дна полости рта, раке гортаноглотки, опухолях пищевода);
- нарушения проходимости твердой пищи (перечисленные выше причины);
- катаболические состояния, сопровождающиеся повышением основного обмена и высокими потерями азота с мочой (предоперационная подготовка, нутритивная поддержка в послеоперационный период, дополнительное питание как часть поддерживающей терапии при ЛТ и ХТ);
- анемии и гипопротеинемии;
- быстрая усвояемость в тонкой кишке (более 90%) дает возможность применения смеси после проведения проктологических оперативных вмешательств, особенно когда показана бесшлаковая диета;
- при частичной и полной анорексии;
- состояния, требующие применения поливитаминов;
- иммунодефицитные состояния;
- на фоне применения антибактериальной и гормонотерапии.

Следует отметить, что смесь Клинутрен Юниор сбалансирована по составу витаминов (А, группа В, С, D, Е, К, фолиевая и пантотеновая кислоты, биотин, холин), минералов (калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, магний,

медь, железо) и микроэлементов (марганец, хром, молибден, йод, цинк, селен). Не содержит лактозу и глютен.

Педиашур (Эбботт, США) — специализированный продукт для энтерального питания с пищевыми волокнами со вкусом ванили — является источником полноценного и сбалансированного питания. Продукт специально разработан для детей в возрасте от 1 до 10 лет, страдающих потерей веса, обусловленной онкологическим заболеванием, в качестве лечебного питания, принимаемого совместно с обычной пищей. В 200 мл смеси Педиашур с пищевыми волокнами содержится 8,4 г высококачественного белка (табл. 8.7).

Таблица 8.7. Основные нутриенты и калорийность смеси Педиашур

Педиашур	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	150
Белки, г	4,2
Жиры, г	7,5
Углеводы, г	16,4
Осмолярность, мосм/л	Нет данных

Смесь обогащена дополнительными веществами, обладающими свойствами фармаконутриентов, таких как таурин (11 мг/100 мл), карнитин (2,6 мг/100 мл) и инозитол (12 мг/100 мл). Педиашур содержит витамины и минеральные вещества, а также смесь пищевых волокон для улучшения состояния пищеварительного тракта у пациентов, страдающих запорами вследствие приема обезболивающих средств, или диареей в результате энтерита, вызванного действием ХТ и радиотерапии. Смесь жиров содержит подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, триглицериды со среднецепочными жирными кислотами и соевое масло.

Педиашур показан пациентам, у которых нарушен процесс всасывания жиров или эвакуации содержимого желудка. Педиашур с пищевыми волокнами не содержит лактозу и глютен. Содержит сбалансированный состав витаминов (A, D, K, C, группы B_1, B_2, B_6, B_{12}, фолиевая и пантотеновая кислоты, ниацин, холин, биотин), минералы (натрий, калий, хлор, кальций, фосфор, магний, железо) и микроэлементы (хром, фтор, селен, цинк, молибден).

Нутриэн Юниор (Нутритек, Россия) — полноценная полимерная сбалансированная смесь, предназначенная для восполнения потребностей организма детей старше 1 года в основных питательных веществах, энергии, витаминах, макро- и микронутриентах при заболеваниях, когда обычный прием пищи невозможен, ограничен или недостаточен. Оптимальный состав смеси Нутриэн Юниор полностью обеспечивает суточную потребность организма ребенка в основных питательных веществах, энергии, витаминах, микро- и макроэлементах в рекомендуемых педиатрами количествах. Содержит легкоусвояемый, биологически ценный нативный молочный белок (50% сывороточные белки/50% казеин). Состав жиров (среднецеплчечные триглицериды, смесь растительных масел) обеспечивает легкое усвоение смеси, необходимое количество полиненасыщенных жирных кислот, в том числе линоленовой и альфа-лино-

леновой. Физиологическая осмолярность предотвращает развитие диспептических явлений (табл. 8.8). Не содержит лактозу, глютен, холестерин, пурины.

Таблица 8.8. Основные нутриенты и калорийность смеси Нутриэн Юниор

Нутриэн Юниор	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	100
Белок, г	3,3
Жиры, г	3,5
Углеводы, г	13,9
Осмолярность, мосм/л	250

Минеральные вещества: кальций, фосфор калий, натрий, магний, железо, цинк, хлориды. Микроэлементы: медь, марганец, йод, хром, молибден, селен.

Витамины: ретинол (А), токоферол (Е), кальциферол (D_3), витамин К, тиамин (B_1), рибофлавин (B_2), пантотеновая кислота, пиридоксин (B_6), ниацин (РР), фолиевая кислота, цианокобаламин (B_{12}), аскорбиновая кислота (С), биотин. Смесь обогащена карнитином, таурином, инозитом и холином.

Следует обратить внимание на присутствие в детских лечебных смесях сывороточных белков. Их применение в детском питании имеют более важное значение, чем в питании взрослых. Сывороточные белки ускоряют опорожнение желудка и снижают частоту срыгивания.

Введение сывороточных белков в диету ребенка показано при различных нарушениях пищеварения, включая энтериты при ХТ злокачественных опухолей. Важно, что сывороточные белки являются источником цистина — аминокислоты, необходимой в синтезе глютатиона, природного антиоксиданта.

Необходимо учитывать, что если ребенок с недостаточностью питания алиментарного характера может выбрать смеси по своему вкусу, то у детей с онкологическими заболеваниями с синдромом анорексии-кахексии происходит нарушение восприятия вкуса и запаха. В этих случаях ребенок чаще выбирает смесь с нейтральным вкусом.

При выраженной анорексии ребенку необходимо внушать, что ему дают не питание, а лекарство. Это особенно важно у детей старшего возраста — впечатлительных и серьезно относящихся к течению своего заболевания.

Специфическая терапия, проводимая у детей со злокачественными новообразованиями, нередко осложняется развитием кишечного дисбиоза. Это патологическое состояние кишечной микрофлоры может протекать в различных формах — диареи, неустойчивого стула и запоров.

Лечебные смеси, применяемые при кишечном дисбиозе, как правило, содержат деминерализованную сыворотку, обезжиренное молоко, лактозу, мальтодекстрин, крахмал, растительные жиры, соевый лицетин, витамины и микроэлементы, многие из которых обладают антиоксидантными свойствами. В смеси добавляют незаменимые и условно незаменимые субстраты — таурин, L-карнитин, инозитол. Некоторые смеси содержат пробиотики

(культуры бифидобактерий, термофильных бактерий) или пребиотики (галактоолигосахара, фруктоолигосахара).

К препаратам, назначаемым при кишечном дисбиозе, относятся смеси, представленные на российском рынке (табл. 8.9).

Таблица 8.9. Препараты для применения у детей при кишечном дисбиозе

Питательная смесь	Фирма-изготовитель
NAN кисломолочный 1 и 2	Нестле, Швейцария
Галлия Лактофидус 1 и 2, Галлия Дижест Премиум 1 и 2	Данон, Франция
Нутрилак, Нутрилак БИФИ	Нутритек, Россия
Нутрилон Комфорт 1 и 2	Нутриция, Нидерланды
Бифидус 1 и 2	Сэмпер, Швейцария
Фрисовом 1 и 2	Фризденд Фудс, Нидерданды
ХИПП 1 и 2 с лактобактериями	ХИПП, Австрия
Хумана AR	Humana, Германия
Нутрини с пищевыми волокнами	Нутриция, Нидерланды
Инфатрини	Нутриция, Нидерланды

Энергетический модуль **Ликвиджен** (Нутриция, Нидерланды) является специализированным продуктом для лечебного питания детей старше 1 года. Используется как источник среднецепочечных триглицеридов при нарушении всасывания жиров.

Модуль можно добавлять в питание тяжелым больным с синдромом мальсорбции в восстановительный период течения панкреатита, после операций и, главное, при нарушениях функции ЖКТ в период ХТ.

Препарат хорошо переносится больными, а возможность применения как через зонд, так и методом сипинга расширяет его возможности для оптимизации нутритивной поддержки тяжелых больных.

У детей модуль используется не только в онкологии, но и при ряде наследственных тяжелых заболеваний.

Рационально использование питательных смесей, содержащих нуклеотиды, а именно: сывороточные смеси фирмы «Фризленд Ньютришн» (Голландия) «Фрисолак», «Фрисомел», в которых содержатся 4 нуклеотида, идентичных нуклеотидам женского молока; сывороточная смесь «Мамекс» (Intern Nutrition, Дания), НАН («Нестле», Швейцария), «Энфамил» («Мид Джонсон», США), смесь «Симилак формула плюс» («Эббот Лабораториз», Испания/США).

Парентеральное питание. В последние годы, согласно многочисленным зарубежным публикациям, основанным на результатах крупных мультицентровых исследований, и рекомендациям ESPEN (2009), парентеральное питание в различных разделах клиничечской медицины стало постепенно уступать место энтеральному. За применение последнего приводится много разумных аргументов, включая медицинские и фармэкономические, однако в детской онкологии парентеральное питание распространено достаточно ши-

роко. Показаниями к его применению, помимо стандартных для стационарных больных, находящихся в клиниках различного профиля, являются следующие:

- коррекция катаболической реакции организма на рост опухоли;
- коррекция потерь азота на этапах специфического лечения онкологических больных детского возраста: хирургического вмешательства; ПХТ; ЛТ.

Как правило, все перечисленные ситуации, характеризуются неадекватностью естественного или энтерального питания, обусловленной различными причинами. В период подготовки тяжелых больных к оперативному вмешательству необходима коррекция белково-энергетической недостаточности, которую следует осуществлять в короткие сроки, так как хирургическое лечение онкологических больных носит в принципе неотложный характер. Выполнение таких задач, как уменьшение дефицита азотистого баланса, увеличение в крови уровня протеина и альбумина, коррекция водно-электролитных расстройств и, главное, адекватная доставка больному энергии и незаменимых нутриентов — нереально за короткий срок в условиях естественного или даже искусственного энтерального питания. Практика показывает, что только парентерально можно относительно быстро провести необходимую коррекцию патологических изменений гомеостаза.

ПХТ у детей, имеющая токсикогенный характер, особенно при использовании высоких доз химиопрепаратов, также требует ежедневно ИТТ и парентерального питания. Возможность использования энтерального питания лимитируют побочные эффекты ХТ (см. выше), особенно анорексию, синдром тошноты/рвоты и мукозиты в тяжелых стадиях. Диарея, часто отмечающаяся во время ХТ, также лимитирует полноценное применение смесей для энтерального питания. Осложнения ХТ (печеночная, почечная недостаточность) требуют метаболической коррекции, которая проводится с участием энтеральных смесей и парентерального питания с помощью растворов кристаллических аминокислот специального назначения (аминостерил гепа, аминоплазмаль гепа, нефротек и др.).

Принципы проведения парентерального питания включают ряд правил, в равной степени важных как для взрослых, так и для детей:

- одновременное введение пластических и энергетических субстратов: на 1 г азота должно приходиться 120–180 небелковых ккал;
- необходимо соблюдение соответствующей скорости введения питательных субстратов: аминокислоты — до 0,1 г/кг/ч, жиры — до 0,15 г/кг/ч, углеводы — до 0,5 г/кг/ч;
- обязательное применение всех незаменимых нутриентов;
- инфузия высокоосмолярных растворов (> 900 мосмоль/л) только в центральные вены.

В педиатрии применение центрального венозного доступа при парентеральном питании является строго обязательным. К условиям, обеспечивающим эффективность парентерального питания, относят следующие:

- предварительная коррекция водно-электролитного баланса;

- ликвидация грубых нарушений кислотно-щелочного состояния;
- устранение гемодинамических расстройств;
- восполнение дефицита ОЦК.

Адекватным водным обеспечением считают для взрослых 1 мл/ккал (30 мл/кг), у детей в возрасте до 7 лет — 80–100 мл/кг (у новорожденных — 120–140 мл/кг). Адекватным соотношением жидкости и энергии для детей считается 1,5 мл/ккал. При патологических состояниях потребность в воде возрастает. Расчет количества условного белка (в виде кристаллических аминокислот) проводится следующим образом:

$$V \text{ мл/сут.} = \frac{МТ \times П_{ср};}{А \times 6{,}25;} \times 100;$$

где V — необходимый объем раствора аминокислот, мл; МТ — масса тела, кг;
$П_{ср}$ — средняя суточная потребность больного в условном белке, г/кг;
$А$ — количество общего азота (г) в 100 мл раствора.

Детям, как и взрослым, назначают растворы кристаллических аминокислот в зависимости от основной задачи нутритивной поддержки. При необходимости коррекции питательного статуса, белково-энергетической недостаточности, при выраженном синдроме кахексии-анорексии показаны стандартные растворы кристаллических аминокислот. В случаях органной патологии с нарушением функции печени, почек, снижении толерантности к глюкозе и т. д. назначают метаболически направленные растворы кристаллических аминокислот типа гепа, нефро, диабет соответственно.

Для детей младшего возраста, особенно до 1 года, выбором является раствор кристаллических аминокислот Аминовен Инфант (Фрезениус Каби). Состав аминокислот в этом растворе подобран по формуле грудного молока.

Аминовен Инфант по сравнению с другими растворами кристаллических аминокислот имеет особенности, учитывающие характер метаболизма в раннем детском возрасте:

- повышенное содержание незаменимых аминокислот (> 50%);
- достаточное количество тирозина и малое содержание фенилаланина;
- у детей вследствие низкой активности фенилаланингидроксилазы может накапливаться в избыточном количестве фенилаланин, оказывая токсический эффект;
- повышенное содержание цистеина и пониженное метионина (низкая активность цистотианазы, метаболизирующей метионин, приводит к его накоплению;
- обязательное содержание таурина, являющегося незаменимой аминокислотой для детей раннего возраста (возбудимость нейронов, стабилизация мембран, развитие сетчатки).

Минимальная потребность в глюкозе взрослых в отличие от детей (табл. 8.11) составляет около 2 г/кг/сут. Согласно рекомендациям ASPEN максимально допустимое количество вводимой глюкозы может составлять 7 г/кг

Таблица 8.10. Суточная потребность в условном белке (аминокислотах) с учетом возраста пациента

Возраст	Суточная потребность в белке, г/кг/сут.	Скорость инфузии, г/кг/ч
До 1 года	2,5–3,5	Не более 0,1
1–7 лет	2–2,5	
8–15 лет	1,5–2	
Старше 15 лет	1–2	

Таблица 8.11. Суточная потребность в глюкозе и рациональная скорость ее введения

Возраст	Суточная потребность в глюкозе, г/кг/сут.	Скорость инфузии, г/кг/ч
До 1 года	12–15	Не более 0,5
1–7 лет	9–12	
8–15 лет	7–9	
Старше 15 лет	4–6	

в сутки. В ранний постагрессивный период, на фоне инсулинорезистентности, следует вводить глюкозу со скоростью не более 0,2–0,3 г/кг под контролем уровня гликемии. При наличии устойчивой гипергликемии более 7–8 ммоль/л следует уменьшить скорость инфузии глюкозы до 0,2 г/кг в час, а при неэффективности — использовать «инсулиновое прикрытие».

Наряду с растворами аминокислот детям необходимо вводить жировые эмульсии в качестве основного источника энергии и незаменимых жирных кислот (табл. 8.12). В настоящее время согласно стандартам ESPEN (2009) применение жировых эмульсий с содержанием среднецепочечных и длинноцепочечных триглицеридов имеет определенные преимущества перед жировыми эмульсиями на основе соевого масла благодаря их лучшей переносимости.

Липофундин МСТ/ЛСТ 10 % и 20 % (B. Braun, Германия) — жировая эмульсия для парентерального питания детей с рождения, содержит средне- и длинноцепочечные триглицериды в равных количествах, а также антиоксиданты (α-токоферол). Обладает выраженным гепатопротекторным и протеинсберегающим действием, поддерживает функцию иммунной системы, а также улучшает функцию легких. Липофундин МСТ/ЛСТ содержит значительно больше α-токоферола, чем обычные жировые эмульсии на основе соевого масла, поэтому менее подвержен реакциям перекисного окисления липидов.

В последние годы все большую популярность получают системы для парентерального питания «три в одном» благодаря высокой безопасности, простоте и удобству применения. Данные системы содержат в сбалансированном физиологическом соотношении аминокислоты, жиры и глюкозу, позволяют обеспечить необходимый суточный объем инфузии и снижают количество ошибок при расчете питания. Кроме того, системы «три в одном» уменьшают количество инфекционных осложнений и расходы на их лечение. Например, система нутрифлекс липид выпускается в трех концентрациях (40/80, 48/150,

Таблица 8.12. Суточная потребность в жирах и скорость инфузии

Возраст	Суточная потребность, г/кг/сут	Скорость инфузии, г/кг/ч
До 1 года	2–3	Не более 0,15
1–7 лет	2–3	
8–15 лет	1,5–2	
Старше 15 лет	1–2	

70/180), двух вариантах объема (1,25 и 1,875 л) и позволяет реализовать на практике все возможные варианты современного парентерального питания.

Нутрифлекс липид 40/80 (B. Braun, Германия) — готовая к использованию трехкомпонентная система для парентерального питания детей с 2-летнего возраста через периферические или центральные вены. Имеет полноценное содержание аминокислот в стандартном объеме жидкости. Рекомендована для питания пациентов со стандартными потребностями в белке (1 г на кг массы тела) и энергии (20–25 ккал/кг массы тела). Содержит жировую эмульсию второго поколения МСТ/ЛСТ и обеспечивает минимальный риск гипергликемии за счет сбалансированного соотношения глюкоза/жиры. Нутрифлекс содержит цинк в физиологической концентрации для активации процессов заживления ран. Кроме того, нутрифлекс покрывает суточную потребность в электролитах.

Для детей старшего возраста удобно использовать **Нутрифлекс липид 48/150**. Эта система обеспечивает повышенные потребности в белке (до 1,5 г/кг массы тела) и энергии (25 ккал/кг массы тела), а также суточную потребность в электролитах и цинке. Для введения только в центральные вены.

Искусственное питание в поддерживающей терапии при хирургическом лечении

Нутривная поддержка **в период хирургического лечения** онкологических больных детского возраста проводится в несколько этапов (рис. 8.1).

Перед оперативным вмешательством при осмотре ребенка анестезиологом необходимо оценить питательный статус и определить показания к дополнительной нутритивной поддержке, рассматривая ее как один из компонентов предоперационной подготовки.

После госпитализации ребенка назначаемый больничный рацион необходимо дополнить питательными смесями с учетом состояния ЖКТ.

Правила подбора смеси для энтерального питания:

- оценка функции ЖКТ;
- при нормальной функции ЖКТ в качестве дополнения к естественному питанию назначают полимерную сбалансированную питательную смесь;
- полимерная смесь выбирается в соответствии с возрастом ребенка и переносимостью отдельных компонентов искусственного питания (молоко, соя, лактоза, глютен и проч.);
- при нарушениях функции ЖКТ, в частности при синдроме мальабсорбции, предпочтение отдают полуэлементным сбалансированным смесям;

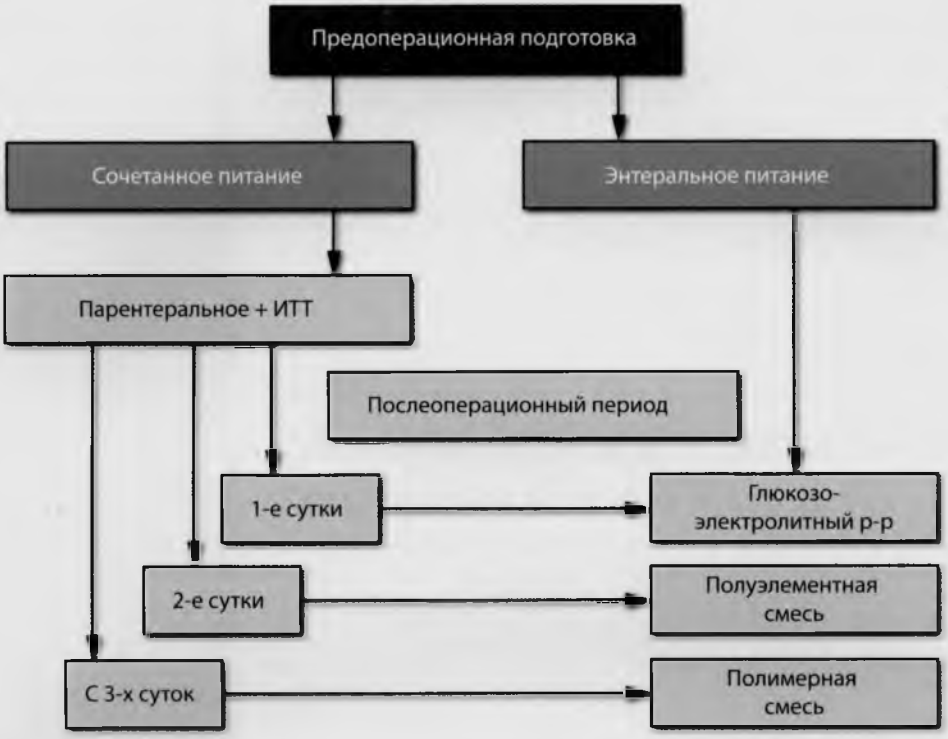


Рис. 8.1. Алгоритм применения нутритивной поддержки при подготовке к операции и в ранний послеоперационный период у детей после абдоминальных операций без нарушения целостности ЖКТ

- у детей с непереносимостью лактозы и глютена выбирают питательные смеси, не содержащие указанные вещества;
- у детей в возрасте до 1 года при непереносимости грудного молока используют питательные смеси на основе белка сои (см. раздел о питательных смесях у детей грудного возраста);
- при полиаллергии или других аллергических состояниях показаны элементные смеси на основе глубокого гидролиза белка (например, Неокейт);
- больным в тяжелом состоянии с такими клиническими явлениями, как упорная рвота, выраженная диарея, нарушения водно-электролитного обмена, парез кишечника показано парентеральное питание. В особо тяжелых случаях больные переводятся в отделение интенсивной терапии.

Детям, госпитализируемым в клинику непосредственно перед планируемым оперативным вмешательством, целесообразно проводить предоперационную подготовку амбулаторно, перед поступлением ребенка в клинику. Нутритивную поддержку смесями для энтерального питания в течение нескольких дней следует проводить за несколько дней до операции под контролем врача поликлиники.

Раздел II

Диагностика и лечение отдельных опухолей

Глава 9. **Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей** *375*

Глава 10. **Опухоли центральной нервной системы** *421*

Глава 11. **Ретинобластома** *441*

Глава 12. **Рак щитовидной железы** *451*

Глава 13. **Недифференцированный рак носоглотки** *458*

Глава 14. **Опухоли слюнных желез** *465*

Глава 15. **Меланома** *471*

Глава 16. **Саркомы мягких тканей** *488*

Глава 17. **Злокачественные опухоли костей** *509*

Глава 18. **Нейробластома** *546*

Глава 19. **Опухоли почек** *555*

Глава 20. **Опухоли половых органов у девочек** *571*

Глава 21. **Герминогенные опухоли крестцово-копчиковой области** *589*

Глава 22. **Опухоли печени** *598*

Глава 23. **Доброкачественные опухоли** *605*

Глава 9 Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей

Острый лимфобластный лейкоз

Синонимы: острый лимфоидный лейкоз.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — опухолевое заболевание системы крови, возникающее в результате злокачественной трансформации предшественников В или Т-лимфоцитов.

Код по МКБ-10 — С91.0

Эпидемиология. Среди злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей, занимающих половину всех злокачественных опухолей детей, на долю лейкозов приходится 38–40%. Частота ОЛЛ у детей до 15 лет составляет 4,1 ± 0,4 случаев на 100 000 детского населения с соотношением мальчики/девочки 1,3 : 1 и пиком заболевания в возрасте от 2 до 5 лет.

Классификация. Основой современной диагностики ОЛЛ является FAB-классификация, которая построена на критериях, полученных при морфологическом и цитохимическом изучении бластов. Диагноз ОЛЛ устанавливается при наличии в костномозговом пунктате более, чем 25–30 % бластов. По морфологическим критериям бластных клеток ОЛЛ имеет 3 типа клеток: L1, L2, L3. Около 85 % детей с ОЛЛ имеют преимущественно вариант L1, 14 % — L2 и 1 % — L3. Лимфобласты типа L3 имеют поверхностные иммуноглобулины и другие маркеры В-клеток. Вместе с тем не обнаружено корреляции между L1 и L2 морфологическими типами клеток и иммунологическими маркерами на поверхности бластных клеток.

Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008 г.).

- ОЛЛ из В-клеток-предшественников с неслучайно встречающимися цитогенетическими аберрациями.

Таблица 9.1. Иммунологическая классификация острого лимфобластного лейкоза (EGIL, 1995)

ОЛЛ В-линии: CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22+ цитоплазматический Экспрессия не менее, чем двух из трех пан-В-клеточных маркеров Большинство случаев TdT+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ часто TdT-	
Про-В-ОЛЛ (BI)	Нет экспрессии других маркеров
«общий»-ОЛЛ (BII)	CD10+
Пре-В-ОЛЛ (BIII)	Цитоплазматический IgM+
Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Цитоплазматический или поверхностные каппа+ или лямбда+
ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: TdT+, HLA-Dr-, CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
Про-Т-ОЛЛ (TI)	CD7+
Пре-Т-ОЛЛ (TII)	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII)	CD1a+
Зрелый Т-ОЛЛ (TIV)	CD3+ мембранный CD1a-
Альфа/бета+ Т-ОЛЛ (а)	Анти TCR альфа/бета+
Гамма/дельта+ Т-ОЛЛ (б)	Анти TCR гамма/дельта+

- В-ОЛЛ с транслокацией t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1.
- В-ОЛЛ с транслокацией t(v;11q23); реаранжировкой гена MLL.
- В-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).
- В-ОЛЛ, вариант с гипердиплоидностью.
- В-ОЛЛ, вариант с гиподиплоидностью.
- В-ОЛЛ с транслокацией t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH.
- В-ОЛЛ с транслокацией t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1(TCF3-PBX1).
- ОЛЛ из Т-клеток-предшественников.

Этиология и патогенез. Генетические факторы играют значительную, предрасполагающую роль в возникновении острых лейкозов, включая ОЛЛ. Этот факт основывается на возможной ассоциации различных конституциональных изменений в хромосомном аппарате у больных ОЛЛ, случаях семейного лейкоза, возможности заболевания лейкозами близнецов и обнаружении хромосомных аберраций (транслокации, делеции, инверсии и др.) в лейкозных клетках при этом заболевании. Обнаружение хромосомных нарушений во многих бластных клетках свидетельствует об их клональном происхождении.

Наряду с генетическими факторами, вирусная инфекция и состояние иммунитета могут предрасполагать к развитию лейкоза. Однако исследователям не удалось установить роль только вирусов без влияния каких-либо других причин при формировании ОЛЛ. Имеется множество работ, указывающих на повышенный риск заболевания лейкозами при воздействии ряда факторов (низкие дозы радиации, химические вещества, физическое воздействие, курение и др.). В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОЛЛ остается неизвестной.

В развитии ОЛЛ придается значение химерному гену TEL/AML, формирование которого происходит внутриутробно, возможно в результате спонтанных ошибок в процессе репликации и репарации ДНК. В результате накопления генетических аномалий в опухолевом клоне происходит блок

нормальной клеточной дифференцировки и возникают нарушения в процессах пролиферации и апоптоза.

Клиническая картина ОЛЛ у детей обусловлена степенью инфильтрации костного мозга лимфобластами и экстрамедуллярным распространением процесса.

В течении ОЛЛ выделяются следующие периоды: предлейкозный, острый, ремиссии, рецидив и терминальный.

В начале заболевания клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Могут отмечаться подъемы температуры тела, снижение аппетита, нарастающая слабость, вялость. В ряде случаев по анализу периферической крови удается выявить изменения (анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения). Однако чаще они определяются только в костномозговом пунктате.

Острый период у большинства детей имеет бурное начало. Наиболее ранними являются симптомы общей интоксикации, анорексия без значительной потери веса и боли в костях.

Кожные покровы и видимые слизистые отличаются бледностью. Характерным признаком острого лейкоза является геморрагический синдром, выражающийся полиморфными кровоизлияниями (от петехий до кровоизлияний крупных размеров) на коже и кровотечениями со слизистых оболочек (носовые, желудочно-кишечные, почечные).

Одним из характерных симптомов ОЛЛ у детей является безболезненное увеличение периферических лимфатических узлов, наиболее часто шейных, подмышечных, паховых. Практически у всех детей наблюдается увеличение не только лимфатических узлов, но также печени и селезенки.

К редким проявлениям ОЛЛ относятся изменения на коже и в подкожной клетчатке в виде лейкемидов, некротические поражения кожи и слизистой ротовой полости (гингивит, стоматит от катарального до язвенно-некротического) и кишечника (энтеропатия). Их развитие связано с лейкемической инфильтрацией слизистых, тканей и сосудов, наличием кровоизлияний и присоединением инфекций.

При ОЛЛ у детей возможно вовлечение в процесс ЦНС, половых органов, глаз и легких. Наличие этих симптомов в начальном периоде острого лейкоза служит плохим прогностическим признаком.

Рецидивы заболевания могут характеризоваться различной локализацией: костномозговой, экстрамедуллярной с поражением ЦНС (нейролейкоз), половых органов и т. д. (кожа, кости, орбита, легкие, миндалины). Вместе с тем возможны комбинированные рецидивы (сочетание лейкемического поражения костного мозга с другими локализациями).

Полной ремиссией считается отсутствие клинических симптомов заболевания при состоянии кроветворения у больных, когда в нормо- или умеренно-клеточном костном мозге обнаруживается не более 5% бластных клеток при нормальном соотношении других ростков кроветворения. В периферической крови гранулоцитов не менее 1×10^9/л, а тромбоцитов не менее 100×10^9/л; экстрамедуллярные очаги лейкозного поражения отсутствуют.

Диагностика. Анамнез. Больные предъявляют жалобы на слабость, лихорадку, боли в костях и/или суставах, кровоточивость.

Физикальные исследования: полный клинический осмотр с измерением росто-весовых показателей, размеров пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности.

Для подтверждения диагноза ОЛЛ необходимо комплексное обследование, главными в котором являются морфо-иммунологический и цитогенетический методы.

Лейкозные лимфобласты дают отрицательную реакцию на миелопероксидазу и хлорацетатэстеразу, не содержат липидов. Для лимфобластов характерно гранулярное распределение материала в ШИК-реакции в виде пурпурных гранул по периферии цитоплазмы.

Иммунофенотипирование дополняет морфологическую диагностику ОЛЛ и устанавливает линейную принадлежность и стадию зрелости бластных клеток. Поскольку выбор программы лечения ОЛЛ зависит от иммунологического подварианта лейкоза, то иммунофенотипирование можно считать обязательным компонентом диагностического процесса.

Метод основан на обнаружении дифференцировочных антигенов на мембране лимфобластов с помощью МКА. Каждому из иммуноподвариантов соответствует специфический набор антигенов. В основе выделения подвариантов лежит сопоставление иммунофенотипа бластных клеток с их неопухолевыми аналогами, встречающимися в ходе нормальной дифференцировки В- и Т-лимфоцитов. По этой причине наименования иммуноподвариантов ОЛЛ соответствуют стадиям зрелости лейкозных клеток (В- и Т-линейные ОЛЛ).

ОЛЛ из В-линейных предшественников встречаются в 60–80% случаев, В-ОЛЛ — в 2–3% и Т-ОЛЛ — у 13–15% больных. Наиболее распространенным и прогностически благоприятным является ранний пре-В-клеточный (common, пре-пре-В) иммуноподвариант. Редко встречается и агрессивно протекает В-ОЛЛ. Большинство авторов считает, что имеется плохой прогноз при Т-ОЛЛ. Остальные иммуноподварианты можно отнести к среднему прогнозу.

Цитогенетические исследования с помощью методов дифференциального окрашивания для идентификации отдельных хромосом клеток костного мозга и периферической крови дополняют информацию об особенностях лейкоза у детей. Различные морфологические варианты острых лейкозов характеризуются специфическими хромосомными аномалиями, что важно для дифференциальной диагностики и прогнозирования заболевания.

Современные цитогенетические технологии позволили установить хромосомные нарушения приблизительно в 90% случаев ОЛЛ. По нашим данным, наибольшее число больных имели нормальный (28,8%) и гипердиплоидный (> 50 хр) (31,2%) набор хромосом. Редкие аномалии хромосом встречались реже: гиподиплоидный (< 40 хр) — 12,5%, псевдодиплоидный (7,4%), гипердиплоидный (47–48 хр) — 6,3%, 6q — 6,3% и t(4;11) — 2,5%. Особо следует отметить, что в 5% случаев была выявлена t(9;22) или Rh'-хромосома, характерная для взрослого типа ХМЛ.

Цитогенетическая характеристика лейкозных клеток у детей в возрасте до 3 лет тождественна таковой у детей старшего возраста, однако изменения кариотипа лейкозных клеток встречаются с большей частотой, и особенно у детей до одного года. Имеются данные, что структурные хромосомные нарушения (основные транслокации) коррелируют с иммунофенотипической характеристикой клеточного субстрата при ОЛЛ.

Цитогенетические маркеры и молекулярные аномалии при ОЛЛ не только влияют на прогноз заболевания, но и позволяют осуществлять мониторинг минимальной остаточной болезни, а также определять адекватную для больного терапию.

В анализах периферической крови у детей с ОЛЛ обычно наблюдается анемия, тромбоцитопения. В зависимости от лейкоцитоза различают случаи с нормальным, сниженным (1×10^9/л и менее) и повышенным (20×10^9/л и более, вплоть до 100×10^9/л) количеством лейкоцитов. Повышенное количество лейкоцитов ($> 10 \times 10^9$/л) определяется приблизительно у ½ больных, а $> 50 \times 10^9$/л — у одной пятой пациентов. Абсолютным показателем заболевания является появление бластных клеток, количество которых может варьировать (от 1–2 до 90% и более). Однако могут быть случаи с отсутствием бластных клеток в периферической крови.

В костномозговом пунктате количество бластных клеток может колебаться в пределах 50–100%, имеется нарушение нормальных клеточных соотношений, уменьшение или отсутствие мегакариоцитов. Если диагноз вызывает сомнения, необходима трепанобиопсия и гистологическое исследование костного мозга. Обнаружение диффузной или крупноочаговой бластной инфильтрации при нарушении нормальных соотношений ростков кроветворения, угнетение нормального гемопоэза подтверждают диагноз острого лейкоза.

Пункция лимфатических узлов при их увеличении, а также пункция опухолевых образований, если они имеются, является обязательной для получения цитологического подтверждения диагноза заболевания.

Спинномозговая пункция позволяет диагностировать поражение нервной системы даже при отсутствии клинической симптоматики. При анализе ликвора в качестве нормы принимаются следующие показатели: цитоз 0–6 лимфоцитов/мкл, белок 0,2–0,3%, сахар 50–75 мг%, мочевая кислота 0,2–0,5 мг (по методике Мюллера—Зейферта). При увеличении количества ядерных элементов в ликворе следует думать о нейролейкозе, чаще всего при этом увеличивается и уровень белка. Однако возможны случаи, когда клинически имеются неврологические симптомы, а в ликворе отсутствует цитоз. При этом следует обращать внимание на увеличение количества белка.

Международные критерии оценки поражения ЦНС

ЦНС статус I (негативный):

- нет клинических проявлений поражения ЦНС;
- нет данных за поражение ЦНС по данным КТ/МРТ;
- нормальное глазное дно;

- в ликворе полностью отсутствуют бластные клетки.

ЦНС статус II (негативный):

- бласты в ликворе не определяются. Соотношение эритроцитов и лейкоцитов 100 : 1 по препаратам, сделанным на цитоспине. Количество клеток в 1 мл ликвора не превышает 5 клеток. Пункция визуально не была травматичной;
- определяются лимфобласты, но соотношение эритроцитов и лейкоцитов более чем 100 : 1 по препаратам, сделанным на цитоспине. Данное соотношение эритроцитов и лейкоцитов рассматривается как результат травматичной пункции, и ликвор контаминирован кровью;
- травматичная пункция (ликвор на глаз контаминирован кровью). Количество лейкоцитов в 1 мл ликвора более 50.

ЦНС статус III (позитивный):

- массивное поражение мозга или моговых оболочек по данным КТ/МРТ;
- лейкемическое поражение сетчатки даже при отсутствии бластов в ликворе;
- нетравматичная люмбальная пункция, количество клеток в 1 мл ликвора — более 5, при этом большинство клеток по данным цитологического исследования (цитоспин) — бласты;
- если контаминация ликвора кровью сомнительная, лейкемическое поражение ЦНС должно быть констатировано при следующих показателях:

1) количество клеток более 5 в 1 мл + большинство из них — бласты (цитоспин) + соотношение лейкоцитов к эритроцитам 100 : 1 (цитоспин);
2) количество клеток более 5 в 1 мл ликвора + более высокий процент бластов в ликворе, чем в периферической крови (цитоспин).

При исследовании ликвора методом иммунофореза с ПЦР при первичной диагностике ОЛЛ у всех детей выявляется наличие бластов в ликворе даже в случаях отрицательного результата при цитологическом исследовании.

С целью диагностики поражения нервной системы проводятся также дополнительные методы исследования: РКТ, МРТ, электроэнцефалография и эхоэнцефалография.

В случаях нейролейкоза эндолюмбально вводят метотрексат (12 мг) или метотрексат в сочетании с цитарабином (30 мг) и преднизолоном (10 мг) до получения 3 нормальных анализов спинномозговой жидкости. В последующем рекомендуется эндолюмбальное введение химиопрепаратов 1 раз в 1–1,5 мес. с целью поддерживающей терапии.

Одновременно проводят высокодозную системную ХТ (программа мБФМ для больных с рецидивом ОЛЛ). При показаниях с терапевтической целью осуществляют повторную гамма-терапию на область головного мозга (в СОД 30 Гр).

При рентгенологическом исследовании костной системы часто выявляется остеопороз в трубчатых костях и позвоночнике. С целью диагностики по-

ражения нервной системы проводятся также дополнительные методы исследования: РКТ, МРТ, электро- и эхоэнцефалография.

Дифференциальная диагностика ОЛЛ проводится с ювенильным ревматоидным артритом, инфекционным мононуклеозом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, коклюшем, апластической анемией, острым инфекционным лимфоцитозом.

Диагноз ОЛЛ в некоторых случаях дифференцируют с гипо- и апластическими анемиями, которые протекают с панцитопенией и могут быть начальной стадией развития ОЛЛ. В этих случаях обязательно исследование пунктата и биоптата костного мозга с морфоиммунологическим и цитогенетическим исследованиями. Наличие хромосомных аберраций указывает на формирование опухолевого заболевания. Необходимо также проводить дифдиагностику с другими злокачественными опухолями: нейробластома, ретинобластома, РМС.

Пример формулировки диагноза. ОЛЛ, L1 морфологический вариант, препре В (common) иммунологический подвариант, гипердиплоидность (56 хр), I острый период.

Лечение. Цель: полное выздоровление, максимальная эрадикация лейкозного клона.

Показания к госпитализации: проведение интенсивной ПХТ и лечение осложнений.

В настоящее время стало очевидно, что длительность индуцированной ремиссии при ОЛЛ во многом обуславливается строгим соблюдением принципов этапного лечения заболевания: 1) адекватная терапия индукции; 2) интенсификация-консолидация ремиссии, направленная на элиминацию резидуальных бластных клеток; 3) химио- и химиолучевая профилактика нейролейкоза; 4) противорецидивное (поддерживающее) лечение, предполагающее наличие в организме остаточных очагов лейкозной инфильтрации.

Для профилактики нейролейкоза традиционно используются эндолюмбальное введение метотрексата и гамма-терапия на область головного мозга (в дозе 12–18 Гр).

Концепция интенсификации-консолидации заключается в дальнейшей редукции популяции лейкозных клеток, достигнутой в период индукции ремиссии. Для этого применяются либо препараты, с помощью которых была достигнута ремиссия, либо комбинация химиопрепаратов, не использованная в период индукции и способная довести до минимума развитие перекрестной резистентности.

Цель поддерживающего лечения — максимальная редукция лейкемического клона. Наличие резидуальной (остаточной) лейкемии документируется в некоторых случаях биопсийным материалом. Наиболее часто для поддержания ремиссии используются 6-меркаптопурин и метотрексат.

Большинство современных протоколов лечения ОЛЛ у детей (BFM, DFCI, POG, CCSG, UKALL, Dutch ALL-VI и др.), применяемых в США, Германии, Великобритании и Голландии, используют интенсивную ПХТ с обязательным

включением профилактики нейролейкоза. Применение программного лечения позволило увеличить долгосрочную выживаемость до 70–80%. Высокую эффективность показали программы, разработанные немецкими авторами, — BFM (BFM-90, BFM-95, ALLIC-BFM-2002), которые получили широкое распространение в Европе и России.

Лечение рецидивов ОЛЛ проводится интенсивными программами ХТ с применением повышенных доз препаратов. В последние годы все больше внедряются аллоТКМ/ТПСК.

Немедикаментозное лечение. Лучевая терапия при инициальном поражении ЦНС и для профилактики лейкозного поражения ЦНС у больных с Т-ОЛЛ и высоким риском развития рецидива.

Показания к консультации других специалистов: офтальмолог, ЛОР-врач (глазное дно, придаточные пазухи носа), при нейролейкозе — консультация невропатолога.

Примерные сроки нетрудоспособности: 8 мес. интенсивной терапии.

Дальнейшее ведение: наблюдение врачом-онкогематологом один раз в 2 нед. в течение 2 лет, затем один раз в 2 мес. (3 года), далее один раз в 6 мес. (5 лет).

Информация для пациента. Охранительный режим (ограничение физических нагрузок, избегать прямых солнечных лучей), полноценное питание.

Прогноз. Неблагоприятным считается увеличение числа лейкоцитов (более 50×10^9/л) и бластоза в периферической крови. Имеются данные о влиянии возраста на прогноз ОЛЛ у детей. Прогноз заболевания в возрасте до 1 года абсолютно неблагоприятен. Выживаемость больных старше 10 лет также меньше по сравнению с более младшей группой.

Придается значение для неблагоприятного исхода массе опухоли с поражением ЦНС и наличием других экстрамедуллярных очагов лейкозной инфильтрации.

Исследования по идентификации факторов прогноза ОЛЛ у детей показали, что при этом заболевании могут быть выделены прогностические или стадийные группы с помощью характеристик, значительно и независимо влияющих на прогноз. Больные с хорошим прогнозом должны получать стандартную терапию со сведением до минимума риска вторичных эффектов. В более интенсивном лечении нуждаются больные с плохим прогнозом.

Большинство исследователей считают, что ранний ответ на терапию (по данным костного мозга — на 15-й день лечения) является благоприятным прогностическим признаком для длительной выживаемости больных.

Острые миелоидные лейкозы

Синонимы: острый нелимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз.

ОМЛ являются гетерогенной группой опухолевых заболеваний системы крови, которые характеризуются повышенным уровнем предшественников миелоидных, моноцитарных, эритроидных или мегакариоцитарных клеток в костном мозге.

Код по МКБ-10 — C92.0.

Эпидемиология. ОМЛ в детском возрасте встречается в 15–20% случаев среди всех лейкозов и составляет 5,6 случаев на миллион детского населения в год.

Морфологическая классификация (FAB, Bennet et al., 1991):

M_0 — ОМЛ с минимальной дифференцировкой;
M_1 — ОМЛ без созревания;
M_2 — ОМЛ с созреванием;
M_3 — гипергранулярный промиелоцитарный лейкоз;
M_4 — острый миеломоноцитарный лейкоз;
M_{5a} — острый монобластный и моноцитарный лейкоз без признаков созревания;
M_{5b} — острый монобластный и моноцитарный лейкоз с признаками созревания;
M_6 — острый эритроидный лейкоз;
M_7 — острый мегакариобластный лейкоз.

Иммунологическая классификация (EGIL, Bene et al., 1996):

I. Острые миелоидные лейкозы.

Миеломоноцитарной линии: анти-МПО$^+$, CD13$^+$, CD33$^+$, CDw65$^+$, и/или CD117$^+$.

Эритроидной линии (чисто эритроидный, M6):

- ранний/незрелый: неклассифицируемый маркерами;
- зрелый: антигликофорин A$^+$.

Мегакариоцитарной линии (M7): CD41$^+$ и/или CD61$^+$ (мембранный или цитоплазматический).

Ранний миелоидный (M0): фенотип, как у других миеломоноцитарных ОМЛ, но негативные цитохимические и специфические миелоидные маркеры: CD3, CD79a, CD22.

TdT-позитивный ОМЛ.

ОМЛ с экспрессией лимфоидных антигенов.

II. Бифенотипические острые лейкозы.

III. Недифференцированные острые лейкозы.

Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008 г.).

Классификация ОМЛ ВОЗ (2008).

1. ОМЛ с неслучайно встречающимися генетическими аномалиями:
   - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1;

- ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11;
- Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA;
- ОМЛ с t(9;11)(q22;q23); MLLT3-MLL;
- ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214;
- ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1;
- ОМЛ (мегакариобластный) с t((1;22)(p13;p13); RBM15-MKL1;
- ОМЛ с мутантным геном NPM1;
- ОМЛ с мутантным геном CEBPA.

2. ОМЛ с признаками миелодисплазии.
3. Вторичный ОМЛ.
4. ОМЛ без специфических особенностей:
   - ОМЛ с минимальной дифференцировкой;
   - ОМЛ без признаков созревания;
   - ОМЛ с признаками созревания;
   - острый миеломонобластный лейкоз;
   - острый монобластный и моноцитарный лейкоз;
   - острый эритроидный лейкоз;
   - острый мегакариобластный лейкоз;
   - острый базофильный лейкоз;
   - острый панмиелоз с миелофиброзом.
5. Миелоидная саркома.
6. Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна:
   - транзиторный аномальный миелопоэз;
   - миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна.

Этиология. Известны довольно частые случаи развития ОМЛ и ХМЛ у людей, перенесших атомную бомбардировку Хиросимы. У этой группы больных было выявлено достоверно более высокое содержание субклонов с моносомией 7 и делецией 20q13.3 участка. Среди популяции, проживавшей около Чернобыля во время аварии на атомной станции, чаще стали диагностироваться FAB M4 и M5 варианты. Исследуется влияние длительного воздействия пестицидов, принимаемых с пищей, прием алкоголя и ингибиторов топоизомеразы-II во время беременности матери, развитие у детей вторичного лейкоза или миелодиспластического синдрома при лечении другой опухоли вследствие приема алкилирующих агентов или ингибиторов топоизомеразы-II. Риск развития ОМЛ связан также со спленомегалией, суммарной дозой алкилирующих агентов, дозой, объемом лечебного облучения и возрастом. Дети, получавшие ХТ во время лечения другой опухоли, рискуют заболеть вторичным ОМЛ в большей степени, чем другие дети. Наибольший риск (23%) развития вторичных лейкозов отмечен у больных с метастатической саркомой Юинга, леченных интенсивно с использованием ифосфамида, циклофосфана и радиотерапии.

Патогенез. ОМЛ возникает при трансформации гемопоэтической клетки, которая является родоначальницей клональной популяции опухолевых клеток, замещая при этом нормальные клетки костного мозга, а также может

поражать экстрамедуллярные ткани. Точное количество генных мутаций, участвующих в возникновении и патогенезе ОМЛ, до сих пор не известно. Несмотря на расширяющиеся знания о природе человека, точные цели этих мутаций не вполне ясны. В большинстве случаев ОМЛ нельзя определить клетку-родоначальницу опухолевого клона.

В настоящее время известны, как минимум, 3 потенциальных механизма, посредством которых лейкозные клетки могут аккумулироваться в костном мозге. Один из них способствует более быстрой пролиферации опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками костного мозга. Другим потенциальным механизмом клеточной трансформации является выход из нормального пути программированной клеточной смерти или апоптоза, генетически детерминированного биохимического процесса, поддерживающего нормальный гомеостаз. Третий механизм развития ОМЛ состоит в блокировке нормальной дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза. Молекулярный механизм до сих пор ясно не представлен. Одним из примеров его, тем не менее, является острый промиелоцитарный лейкоз (М3), при котором в результате транслокации t(15;17) формируется аномальный ген *PML/RARα*, в результате чего начинается синтез патологического белка PML/RARα, который блокирует клеточную дифференцировку путем ингибирования рецептора к ретиноидам. Лейкозные клетки нормально дифференцируются до промиелоцитов, после чего происходит полный блок дифференцировки клеточной линии. Этот блок может быть преодолен назначением полностью-транс-ретиноивой кислоты (ATRA). Такой пример иллюстрирует возможность лечения ОМЛ посредством агентов клеточной дифференцировки.

Клиническая картина ОМЛ достаточно хорошо известна и проявляется следующими синдромами: анемическим, геморрагическим, токсическим, которые являются отражением снижения продукции эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов. Первым симптомом ОМЛ у детей могут быть лейкозные экстрамедуллярные поражения. Повышенная утомляемость, бледность кожных покровов, выраженная слабость, головокружение, головная боль, одышка, тахикардия являются симптомами анемии, которая обычно бывает нормохромной. Часто родители ребенка не обращают внимания на повышенную утомляемость ребенка, бледность кожных покровов, объясняя эти симптомы большими нагрузками в школе и недостаточным нахождением ребенка на свежем воздухе. Тромбоцитопения обычно является причиной развития геморрагического синдрома, который может быть представлен как кожными проявлениями (петехии, пурпура, экхимозы, гематомы), так и различными кровотечениями: носовыми, кишечными, из полости матки, с поверхности слизистой десен и полости рта. Кроме того, геморрагический синдром часто бывает проявлением синдрома ДВС, который может развиться при любом варианте ОМЛ, но особенно характерен для острого промиелоцитарного лейкоза, так как активированный тромбопластин находится в гранулах патологических промиелоцитов. ДВС-синдром усиливается при лизисе опухолевых промиелоцитов вследствие индуктивной цитостатической терапии.

Как правило, в дебюте заболевания у детей с ОМЛ снижено абсолютное количество гранулоцитов (менее 1×10^9/л в анализе периферической крови); у больных часто развивается инфекция, вызванная сапрофитными микроорганизмами, локализующимися обычно в полости рта, кишечнике, параректальной области, легких, на коже. Наиболее часто повышение температуры, обусловленное инфекционным процессом. В связи с этим фебрильную температуру до начала цитостатической терапии, в первую очередь, необходимо рассматривать как признак инфекции, для диагностики которой требуется бактериологическое исследования крови, кала, мочи, мазков из полости рта, носа и с поверхности кожи, а также назначения эмпирической антибактериальной терапии с последующей коррекцией в зависимости от результатов анализов.

Гепатомегалия и спленомегалия встречаются более чем в половине всех случаев ОМЛ у детей. Выраженный гепато-лиенальный синдром встречается у 25% больных ОМЛ и больше характерен для пациентов с моноцитоидным компонентом опухолевых клеток (М4 и М5 FAB-варианты).

Лимфатические узлы у большинства больных небольших размеров, безболезненные, не спаяны с кожей и друг с другом. В редких случаях наблюдаются увеличенные лимфатические узлы размером от 2,5 до 5 см с образованием конгломератов в шейно-надключичной области.

Изменения в костно-суставной системе в некоторых случаях проявляются выраженными оссалгиями в нижних конечностях и в области позвоночного столба, что сопровождается нарушением движений и походки. На рентгенограммах костной системы отмечаются деструктивные изменения различной локализации, периостальные реакции, явления остеопороза.

Экстрамедуллярные опухолевые поражения чаще проявляются гингивитом и экзофтальмом, в том числе двусторонним; в редких случаях отмечается опухолевая инфильтрация мягких тканей, гипертрофия небных миндалин, поражение носоглотки и лицевого нерва. Экстрамедуллярные локализации ОМЛ объединяет термин гранулоцитарная (миелоидная) саркома, включая классическую хлорому и непигментированные опухоли.

По данным аутопсии, миелоидная саркома диагностируется у больных ОМЛ в 3–8% случаев, может предшествовать поражению костного мозга или сочетаться с признаками ОМЛ, характеризующимися бластной инфильтрацией костного мозга и наличием бластов в периферической крови, а также наблюдаться при рецидиве заболевания. Наиболее частой локализацией опухолевого роста является орбита (поражаются орбитальная ткань и внутренние структуры черепа). Бластные клетки чаще представлены FAB M2 вариантом и транслокацией t(8;21), а у детей в возрасте до 1 года — М4 и М5 вариантами ОМЛ. Ряд авторов указывает на более плохой прогноз у этих больных, чем у детей с ОМЛ без экстрамедуллярной инфильтрации.

Поражение ЦНС может быть как локальным, представленным миелоидной саркомой этой зоны, так и диссеминированным поражением оболочек головного мозга. Клинически отмечается головная боль, тошнота, рвота, фотофобия. Поражение ЦНС должно быть подтверждено анализом цитологических

препаратов, приготовленных центрифугированием ликвора. Вовлечение в лейкозный процесс ЦНС отмечается у 5–15% детей с ОМЛ, сочетается с высоким лейкоцитозом или возрастом пациентов менее 2 лет на момент диагностики ОМЛ, а также у детей с М4Ео и М5 вариантами.

Диагностика

Анамнез. При ретроспективном анализе родителями пациента клинические проявления ОМЛ обычно начинают отмечаться за 2–4 нед., иногда за 1–2 мес. до установления диагноза.

Физикальные исследования. При осмотре отмечаются анемия, геморрагический синдром, увеличение печени, селезенки, периферических лимфатических узлов, а также возможно экстрамедулярное поражение мягких тканей (кожа, периорбитальная клетчатка и др.).

Лабораторные исследования. Клинический анализ крови: уровень гемоглобина в анализе периферической крови может колебаться от 27 до 140 г/л, в среднем составляя 70 г/л, у ¼ части больных отмечается увеличение количества лейкоцитов более 100×10^9/л. Количество бластных клеток в анализе периферической крови может быть как выраженным (более 80%), так и незначительным, вплоть до полного их отсутствия, несмотря на гиперклеточное состояние костного мозга с содержанием бластных клеток 90–100%. На момент диагностики уровень тромбоцитов по данным анализов периферической крови составляет не более 50×10^9/л приблизительно у 50% детей, больных ОМЛ.

Пунктат костного мозга (при необходимости трепанобиопсия). Диагноз ОМЛ устанавливается при наличии более 25–30% бластных клеток, классифицируемых по FAB-классификации.

Иммунофенотипирование: МКА используются для определения линейноспецифических и стадиоспецифических антигенов лимфоидной и миелоидной дифференцировки бластов. МКА помогают установить диагноз ОМЛ и отдифференцировать ОМЛ от ОЛЛ, если это затруднительно при морфоцитохимическом исследовании. Некоторые миелоидные маркеры могут определяться и на лимфобластастах, тогда диагноз ОМЛ не может быть установлен на основе только на результатов иммунофенотипирования.

Внедрение в медицину высокой разрешающей способности техники хромосомного анализа дало возможность развития молекулярных основ изучения ОМЛ. Клональные хромосомные аномалии могут определяться в большинстве случаев ОМЛ и способствовать более точной диагностике. Существуют хромосомные аномалии, характерные для определенных морфологических вариантов ОМЛ: t(15;17) для острого промиелоцитарного лейкоза, t(8;21) для М2 острого нелимфобластного лейкоза и inv(16) для М4 ОМЛ. Но в то же время другие аномалии, например, вовлекающие MLL-ген, локализованный на 11q23, могут определяться не только при различных морфологических вариантах ОМЛ, но и при ОЛЛ. Исследование с помощью FISH дает возможность определить генетические аномалии при ограничении возмож-

ностей стандартного цитогенетического исследования FISH-исследование позволяет выявить хромосомные аберрации не только на метафазных, но и на интерфазных ядрах, что особенно важно для обнаружения остаточного клона клеток после ХТ.

Для выявления синдрома ДВС необходима коагулограмма.

Инструментальные исследования. С целью диагностики поражения ЦНС необходимы дополнительные методы исследования: РКТ, МРТ, электроэнцефалография и эхоэлектроэнцефалография.

Дифференциальная диагностика. Должна проводиться с апластической анемией, тромбоцитопенической пурпурой, миелодиспластическим синдромом, ОЛЛ, хроническим миелолейкозом, нейробластомой, ретинобластомой.

Показания к консультации других специалистов: при необходимости кардиолог, невропатолог.

Пример формулировки диагноза: ОМЛ, M_2 морфологический вариант, t(8;21), I острый период.

Лечение. Цель — достижение полной ремиссии.

Показания к госпитализации: проведение интенсивной ПХТ и лечение осложнений.

Медикаментозное лечение. При проведении индуктивного и консолидирующего курсов ХТ необходима максимальная интенсификация, что приводит к наиболее быстрому достижению полных ремиссий. Следствием такой терапии является аплазия костного мозга, во время которой резко возрастает возникновение инфекционных и геморрагических осложнений, в связи с чем больные нуждаются в массивном сопроводительном лечении, включающем заместительную, антибактериальную и дезинтоксикационную инфузионную терапию с ежедневной коррекцией электролитов и белка. Основными препаратами, входящими в используемые программы ПХТ, являются сочетания цитозинарабинозида и антрациклиновых антибиотиков, этопозида, флударабина, кладрибина или клафорабина. Алло-ТКМ/ТПСК показана больным с очень медленным ответом на проведенную ХТ (отсутствие ремиссии после курса индукции ремиссии).

Немедикаментозное лечение. ЛТ при инициальном поражении ЦНС и для профилактики лейкозного поражения ЦНС у больных с inv(16)/t(16;16).

Хирургическое лечение не показано.

Показания к консультации других специалистов при появлении определенной симптоматики.

Примерные сроки нетрудоспособности: 4 мес. интенсивной терапии.

Дальнейшее ведение. Наблюдается врачом-онкогематологом один раз в 2 нед. в течение 2 лет, затем один раз в 2 мес. (3 года), далее один раз в 6 мес. (5 лет).

Информация для пациента. Охранительный режим (ограничение физических нагрузок, избегать прямые солнечные лучи), полноценное питание.

Прогноз ОМЛ, в первую очередь, зависит от кариотипа опухолевых клеток. Так, к благоприятному кариотипу относятся следующие аномалии: t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11) и другие аномалии 11q23, исключая t(10;11), к промежуточному — нормальный кариотип и к высокому риску развития рецидива — -5, -7, 5q-, более 5 различных аномалий, исключая стандартные. До сих пор нет определенных данных о значении инициального уровня лейкоцитов, размеров паренхиматозных органов для прогноза ОМЛ. Возможно, это связано с различной по интенсивности терапией, используемой различными исследовательскими группами и гетерогенностью ОМЛ. Отмечают неблагоприятное течение ОМЛ при FAB M4 без inv(16), M5, M6 и M7 морфологических вариантах. Довольно часто прогностически неблагоприятные генетические аномалии сочетаются с прогностически неблагоприятными морфологическими вариантами.

Хронический миелолейкоз

Код по МКБ-10 — C92.1.

Эпидемиология: хронический миелолейкоз (ХМЛ) в детском возрасте встречается крайне редко, составляя 2–5% случаев лейкозов у детей, в связи с чем данное заболевание относится к менее изученным разделам детской онкогематологии. Ориентировочно можно предсказать один случай ХМЛ на 1 млн детского населения в год. Среднегодичная заболеваемость на 100 000 детского населения составляет 0,12, в то время как у взрослых этот показатель равен 1,2.

Патогенез. С помощью цитогенетических методов P.C. Nowell и Hangerford в 1960 г. впервые выявили специфический хромосомный маркер для ХМЛ — делецию приблизительно половины длинного плеча 22-й пары, который транслоцирован на длинное плечо хромосомы 9: t(9;22). Измененная хромосома была названа филадельфийской (Ph') в честь города в США, где она была впервые найдена. Ph'-хромосома в кариотипе клеток крови и костного мозга обнаруживается у 85–95% взрослых больных. В 70-х гг. прошлого века установлено, что речь идет о транслокации t(9;22) (q34; q11). Помимо филадельфийской хромосомы, могут наблюдаться и другие хромосомные аномалии. По современным представлениям, ХМЛ возникает в результате соматической мутации в ГСК, приводящей к образованию хромосомного маркера — Ph-хромосомы. Транслокация (9;22) наблюдается в миелоидных клетках, эозинофилах, базофилах, эритробластах, моноцитах, В- и Т-лимфоцитах, мегакариоцитах. Это является свидетельством того, что кроветворение носит клоновый характер. На молекулярном уровне результатом t(9;22) является слияние части проонкогена ABL, расположенного на хромосоме 9 (9q34), и участка гена BCR (хромосома 22, q11) с формированием химерного гена BCR-ABL на перестроенной хромосоме 22. Химерный ген BCR-ABL продуцирует белок p-210, обладающий тирозин-киназной активностью, которая и обуславливает характерный для миелолейкоза нарастающий лейкоцитоз. В некоторых случа-

ях при отсутствии у больных Ph'-хромосомы заболевание относится к BCR-ABL-позитивному ХМЛ.

Биологический эффект химерного гена BCR-ABL сводится к следующим нарушениям в жизнедеятельности клетки: 1) увеличению митогенной активности в связи с усилением передачи митотического сигнала путем активации рецепторов гемопоэтических факторов роста; 2) нарушению адгезии клеток в строме; 3) ингибированию апоптоза; 4) возникновению нестабильности генома клетки в связи со снижением функции гена ABL.

Этиология. Причина возникновения ХМЛ до конца не выяснена, хотя заболевание относится к числу наиболее изученных в патогенетическом отношении опухолей человека. Не удалось выявить конкордантности в заболеваемости однояйцовых близнецов или других признаков наследования ХМЛ. Однако известны отдельные сообщения о случаях семейного заболевания. Ряд данных позволяет считать, что важное значение могут иметь ионизирующая радиация и некоторые химические агенты (бензол). Имеются сведения об увеличении по сравнению с популяционной частотой ХМЛ у переживших атомную катастрофу в Хиросиме и Нагасаки, а также среди больных, страдавших спондилоартритом и получивших по этому поводу рентгенотерапию.

У детей цитогенетические исследования подтверждают наличие двух вариантов заболевания — с филадельфийской хромосомой в кариотипе и без нее. Выявление Ph'-хромосомы определяет «взрослый», или Ph'-положительный, вариант заболевания у детей, в остальных случаях это ювенильный, или Ph'-отрицательный, вариант ХМЛ, имеющий совершенно иную клинико-гематологическую характеристику. Последний вариант встречается редко.

Клиническая картина. Течение ХМЛ у взрослых и детей носит прогрессирующий характер, и в динамике принято выделять три стадии (фазы) в зависимости от степени зрелости клеточного состава опухоли: хроническую, продвинутую, или стадию акселерации; острую, или терминальную.

Клинико-гематологические проявления хронической фазы «взрослого» варианта ХМЛ у детей мало отличаются от таковых у взрослых. Заболевание встречается в любом возрасте и имеет определенную характеристику в зависимости от стадии болезни.

Наиболее частые проявления ХМЛ — спленомегалия и гиперлейкоцитоз. В связи с постепенно нарастающей интоксикацией дети старшего возраста начинают отмечать общую слабость, утомляемость, повышение температуры тела, похудание. Могут развиться потеря аппетита, боли в животе и в костях. Пальпируется плотная селезенка — от 2 до 10–12 см ниже края реберной дуги, печень меньше увеличена и определяется на 2–5 см из-под реберного края.

Характеристика стадий (фаз) хронического миелолейкоза. Фазы ХМЛ (критерии, установленные Международным регистром трансплантации костного мозга).

Хроническая фаза: отсутствие выраженных симптомов; нет признаков фазы акселерации и острой фазы.

Фаза акселерации:

- трудно контролируемый лейкоцитоз (> 50 × 10^9/л);
- быстрое удвоение числа лейкоцитов (< 5 дней);
- 10% бластов в периферической крови и костном мозге;
- ≥ 20% бластов + промиелоцитов в периферической крови и костном мозге;
- ≥ 20% базофилов + эозинофилов в периферической крови;
- анемия и тромбоцитопения, не корригируемая стандартным лечением;
- персистирующий тромбоцитоз (> 1 000 × 10^9/л);
- клональные цитогенетические изменения при наличии Ph'-хромосомы;
- нарастание спленомегалии;
- развитие хлоромы;
- развитие фиброза костного мозга.

Острая (бластная) фаза: ≥ 30% бластов + промиелоцитов в периферической крови и костном мозге.

Диагностика. Для периферической крови характерен гиперлейкоцитоз (небольшой в начале заболевания — до 10,0–15,0 × 10^9/л, по мере развития ХМЛ достигающий больших цифр — до 200,0–400,0 × 10^9/л и более) с увеличением содержания гранулоцитов до 85–95% и преобладанием незрелых клеток гранулоцитарного ряда: промиелоцитов и миелоцитов, метамиелоцитов, единичных миелобластов, а также базофилов (до 5–10%) и эозинофилов (до 5–8%) («эозинофильно-базофильная ассоциация»), ускорена СОЭ.

Почти у всех больных детей отмечается умеренная нормохромная анемия, которая наиболее выражена при очень высоком лейкоцитозе. Уровень тромбоцитов у большинства не понижен, у некоторых выявляется гипертромбоцитоз — до 400,0–600,0 × 10^9/л и более.

В пунктате костного мозга имеется выраженное увеличение миелокариоцитов за счет пролиферирующего пула клеток гранулоцитарного ряда с увеличением базофилов и эозинофилов. Как правило, возрастает количество фигур митоза. Число мегакариоцитов обычно увеличено, и они имеют признаки дисплазии. На более поздних стадиях наблюдается угнетение эритронормобластического и мегакариоцитарного ростков кроветворения.

Несмотря на то, что при морфологическом исследовании не отмечается каких-либо изменений в строении клеток гранулоцитарного ряда при ХМЛ по сравнению с нормальными, электронно-микроскопически наблюдается асинхронизм в созревании ядра и цитоплазмы. При трепанобиопсии выявляется выраженная гиперплазия миелоидного ростка и резкое уменьшение содержания жира.

Немаловажное значение в комплексной диагностике ХМЛ имеет определение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов, которая резко снижена или равна нулю в хронической стадии заболевания, что является важным диагностическим признаком атипичных и сложных случаев ХМЛ, а также на ранних этапах его развития.

При сопутствующих заболеваниях и в результате успешного лечения уровень активности фермента обычно нормализуется или даже повышается, что,

по мнению некоторых авторов, является хорошим прогностическим признаком. Во время бластного криза отмечается резкое увеличение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Из биохимических изменений выявляется увеличение содержания витамина B_{12}, мочевой кислоты и ЛДГ в сыворотке крови.

Переход в острую или терминальную стадию с увеличением содержания бластных клеток происходит в процессе развития болезни, однако часто ХМЛ у детей диагностируется уже в тот момент, когда в периферической крови и/или костномозговом пунктате имеется увеличение содержания бластных клеток. Обычно принято считать пограничным для определения бластного криза увеличение содержания бластных клеток в периферической крови и/или в костномозговом пунктате более 20%.

Если период до появления бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге может продолжаться длительно, то наступление бластного криза резко ухудшает прогноз заболевания.

В продвинутую стадию, или стадию акселерации, между хронической и острой стадиями в анализах периферической крови наблюдается нарастание количества незрелых гранулоцитов (чаще промиелоцитов), базофилов, рост лейкоцитоза, несмотря на увеличение дозы химиопрепаратов. Отмечается снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также тромбоцитопения.

Клинико-гематологическая картина острой стадии (бластного криза) зависит от цитологического типа бластных клеток и не отличается от острого лейкоза.

Процесс характеризуется трансформацией (метаморфозом), в результате чего приобретаются вторичные мутации, в большинстве случаев характеризующиеся дополнительными цитогенетическими изменениями (типичные, дупликация Ph'-хромосомы, трисомия 8 и изохромосома 17). Это ведет к нарушению процессов дифференцировки бластных клеток. Иммунофенотипические данные могут указывать на миелоидную (наиболее часто), лимфоидную, смешанную или недифференцированную природу. В очень редких случаях описана эритробластная, мегакариобластная и Т-лимфобластная трансформация. Бластная стадия, или острая стадия, может развиваться внезапно или после стадии акселерации, имеющей различную продолжительность.

Согласно последней классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани ВОЗ (2008 г.) в группе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний выделены хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный ХМЛ и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Диагностические критерии **хронического миеломоноцитарного лейкоза**:

- персистирующий моноцитоз в периферической крови > 1×10^9/л;
- отсутствие Ph'-хромосомы или продукта гена BCR-ABL1;
- отсутствие реаранжировки PDGFRA или PDGFRB;
- менее 20% бластов (в том числе миелобласты, монобласты и промоноциты) в периферической крови и костном мозге;

- дисплазия в одной или более линиях миелоидного ростка. Если миелодисплазия отсутствует или минимальна, диагноз хронического миеломоноцитарного лейкоза все же возможен, если присутствуют:
  1) приобретенные клональные цитогенетические аномалии в клетках костного мозга;
  2) в течение минимум 3 мес. персистирует моноцитоз, другие причины которого исключены.

Заболевание **атипичный ХМЛ, BCR-ABL1 негативный (атипичный ХМЛ)**, характеризуется:

- лейкоцитоз в периферической крови ≥ 13 × 10^9/л за счет увеличения количества нейтрофилов и их предшественников на фоне дисгранулопоэза;
- отсутствие Ph'-хромосомы или продукта гена BCR-ABL1;
- отсутствие реаранжировки PDGFRA или PDGFRB;
- предшественники нейтрофилов (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты) ≥ 10% от числа лейкоцитов;
- минимальная абсолютная базофилия (базофилы < 2% от числа лейкоцитов);
- нет или минимальный абсолютный моноцитоз (моноциты < 10% от числа лейкоцитов);
- гипоклеточный костный мозг с пролиферацией гранулоцитов и явлениями гранулоцитарной дисплазии с/без дисплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения;
- менее 20% бластов в периферической крови и костном мозге.

Для **ювенильного миеломоноцитарного лейкоза** характерно:

- моноцитоз в периферической крови > 1 × 10^9/л;
- бласты (в том числе промоноциты) < 20% лейкоцитов в периферической крови и ядросодержащих элементах костного мозга;
- отсутствие Ph'-хромосомы или продукта гена BCR-ABL1;
- наличие 2 или более из представленных ниже признаков:
  - повышенный фетальный гемоглобин;
  - незрелые формы гранулоцитов в периферической крови;
  - число лейкоцитов > 10 × 10^9/л;
  - клональные хромосомные перестройки (моносомия 7);
  - гиперчувствительность миелоидных предшественников к ГМ-КСФ *in vitro*.

Все эти заболевания (хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный ХМЛ и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз) характеризуются полной неэффективностью терапии и короткой продолжительностью жизни больных. Единственный метод лечения, дающий шанс для увеличения выживаемости пациентов, — это аллоТКМ/ПСК.

У детей раннего возраста чаще встречается Ph'-отрицательный вариант. Однако описаны единичные случаи ХМЛ с наличием в кариотипе филадельфийской хромосомы. К клинико-гематологическим особенностям можно отнести более выраженную лимфаденопатию, специфическую инфильтрацию кожи, анемию и тромбоцитопению, наблюдаемые уже в начале заболевания, моноцитоз в периферической крови.

Клинико-гематологические данные Ph'-положительного варианта у детей раннего возраста схожи с ХМЛ в старшей возрастной группе, однако иногда отмечается более выраженное увеличение селезенки и гиперлейкоцитоз.

При ХМЛ в группу врожденных форм заболевания относят детей, заболевших в возрасте до 1 года. У них заболевание часто сочетается с врожденными аномалиями развития. В этой возрастной группе ХМЛ трудно отдифференцировать по клиническим и гематологическим данным с реактивными изменениями, связанными с соматическими процессами, пневмониями и т. д. В этих случаях необходимо комплексное клинико-цитологическое и цитогенетическое обследование для исключения диагноза ХМЛ.

При врожденных формах заболевания обращает на себя внимание быстрая генерализация с вовлечением в процесс не только лимфатических узлов, селезенки, печени и костного мозга, но и кожи, мягких тканей, костной системы. Продолжительность жизни этих детей крайне мала.

Прогноз. У детей наиболее неблагоприятным для исхода является возраст до 2 лет (особенно до 1 года) в начале заболевания.

Влияет на прогноз болезни количество бластных клеток и базофилов. Существует мнение, что увеличение количества базофилов более 20% является достоверным предвестником бластного криза. Эти данные дали основание некоторым авторам провести параллель между бластными клетками и базофилами в плане прогностической значимости.

В настоящее время наиболее достоверным прогностическим фактором у больных ХМЛ считается ответ на первоначальное лечение. В случае получения гематологического ответа больные живут дольше и наибольшая выживаемость при ХМЛ наблюдается при наступлении цитогенетической ремиссии.

Лечение. Задачей лечения ХМЛ является максимально возможное увеличение продолжительности жизни больных, которая, как правило, прямо коррелирует с длительностью хронической стадии заболевания, поскольку продолжительность стадии акселерации и терминальной стадии болезни, за редким исключением, исчисляется месяцами.

Прогресс в терапии ХМЛ был медленным в течение последних лет. Сведения, касающиеся сравнительных результатов лечения больных ХМЛ, в основном относятся к взрослому контингенту.

В 1953 г. для лечения ХМЛ был предложен *миелосан* (бусульфан), оставшийся основным препаратом для терапии данного заболевания в течение 40 лет. Цитостатическое действие миелосана осуществляется путем воздействия на ДНК-клетки и, возможно, на другие клеточные структуры.

Развитие плохо контролируемой аплазии костного мозга, миелофиброза, фиброза легочной ткани и гипокортицизма при длительном применении миелосана значительно ухудшают течение болезни и результаты ТКМ, если таковая предпринимается после этого лечения.

Гидроксимочевина стала применяться для лечения ХМЛ с 60-х гг. прошлого века и к середине 80-х гг. стало очевидно, что она не имеет вышеперечислен-

ных побочных явлений, вызываемых миелосаном. Терапия гидроксимочевиной улучшала выживаемость больных, а также не ухудшала результатов ТКМ, если она осуществлялась после курса лечения данным препаратом. Кроме того, при терапии гидроксимочевиной отмечалось достижение малого цитогенетического ответа, который, однако, был транзиторным.

Гидроксимочевина по химическому составу принадлежит к гидроксиламинам, является производным мочевины. Препарат тормозит синтез ДНК за счет угнетения синтеза фермента рибонуклеозиддисульфат редуктазы. Этот энзим катализирует превращение рибонуклеотида в дезоксирибонуклеотид и поражает клетки только в S-фазе. Препарат обеспечивает быстрое, но кратковременное снижение количества лейкоцитов. Рекомендуемая начальная доза — 10–20 мг/кг/сут., которая должна регулироваться в зависимости от гематологических данных. Препарат назначается с целью снижения лейкоцитоза (и тромбоцитоза) и нормализации клинической симптоматики. Хорошо переносится больными, обладает менее выраженными, чем миелосан, побочными эффектами.

В начале лечения, особенно у больных с высоким лейкоцитозом, когда назначаются сравнительно большие дозы препарата, так же как и при лечении миелосаном, необходимо применение аллопуринола.

К сожалению, ни миелосан, ни гидроксимочевина не приводят к длительному и выраженному подавлению содержащих филадельфийскую хромосому клеток и значительному увеличению продолжительности жизни больных ХМЛ, не говоря уже о выздоровлении.

С начала 80-х гг. прошлого века в терапии ХМЛ стали активно применять препараты α-интерферона (IFN-α), такие как интрон А, роферон, реаферон и др. Было показано, что IFN-α является уникальным препаратом, позволяющим получить не только гематологическую ремиссию, но и вызвать уменьшение количества Ph'-позитивных клеток. При применении адекватных доз IFN-α у некоторых больных не определяются Ph'-позитивные клетки не только цитогенетическими методами, но и с помощью ПЦР.

Механизм противоопухолевого действия IFN-α при ХМЛ выяснен не до конца. Придается значение восстановлению с помощью препарата интегринзависимой адгезии клеток и восстановлению сигнала, обеспечивающего ингибирование пролиферации клеток, связанной с адгезией. Существует мнение, что положительный эффект при ХМЛ связан не с элиминацией Ph'-позитивных клеток, а с восстановлением нормальных взаимоотношений между клетками-предшественниками и микроокружением, что приводит к подавлению пролиферирующего Ph'-позитивного клона клеток.

Имеются данные о наличии опосредованного через иммунную систему действия IFN-α. Последний повышает цитотоксичность естественных киллеров, спонтанную Т-клеточную цитотоксичность, стимулирует макрофаги и регулирует выработку антител В-клетками.

Первое сообщение о результатах применения IFN-α было сделано Talpaz et al. (1986). У 71 % больных была достигнута полная гематологическая ремиссия и у 39 % — цитогенетический ответ.

Дальнейшие исследования с использованием рекомбинантных IFN-α в виде монотерапии и в комбинации с другими препаратами (гидроксимочевина, цитозар) подтвердили его эффективность.

В связи с тем, что при монотерапии IFN-α гематологическая ремиссия, цитогенетический ответ развиваются достаточно медленно и полные цитогенетические ремиссии (0% Rh'-позитивных клеток в костном мозге) возможны только у 10–20% больных, были использованы различные терапевтические подходы. Так, комбинация IFN-α с гидроксимочевиной позволяет достичь более быстрой нормализации гематологических показателей. Принципиальная возможность улучшения терапии ХМЛ появилась с внедрением в клиническую практику комбинированной терапии IFN-α-2b (интрон А и др.) и малыми дозами цитозинарабинозида (Ara-C), так как последний сам обладает способностью супрессировать пролиферацию Rh^+-клеток, а интерферон потенцирует его действие.

Был выявлен больший лечебный эффект при применении Ara-C в небольших дозах, но непрерывно по сравнению с прерывистым введением препарата (7–10 дней каждого месяца).

Изучается пероральная форма цитозин-арабинозида (YNKOI). Было показано, что препарат эффективен и хорошо переносится больными при комбинированном лечении с IFN-α.

Для мониторинга течения заболевания при проведении современного лечения рекомендуется обычный цитогенетический анализ (выявление Ph'-хромосомы, флюоресцентная гибридизация *in situ*, а также молекулярный анализ — количественная ПЦР, амплифицирующая BCR-ABL).

Лечение интерфероном впервые привело к получению большого числа не только клинико-гематологических, но и цитогенетических ответов. Для реальной оценки и корректного сравнения результатов разных авторов были установлены следующие единые критерии гематологической и цитогенетической ремиссии, которые в настоящее время являются общепринятыми для оценки эффективности терапии ХМЛ.

Гематологический ответ:

- полная гематологическая ремиссия (количество лейкоцитов не превышает 10×10^9/л, лейкоцитарная формула нормальная, количество тромбоцитов не более 450×10^9/л, симптомы болезни отсутствуют);
- частичная гематологическая ремиссия (количество лейкоцитов не превышает 10×10^9/л, но в крови обнаруживаются незрелые гранулоциты или остается увеличенной селезенка, или тромбоцитоз, однако эти признаки по величине не должны составлять более 50% от исходных).

Цитогенетический ответ:

- полная цитогенетическая ремиссия (в крови и костном мозге цитогенетическими методами, в том числе методом FISH, не удается обнаружить Ph'-позитивных клеток);

- частичная цитогенетическая ремиссия (удается обнаружить от 1 до 34% Ph'-позитивных клеток);
- большой цитогенетический ответ (сумма полных и частичных цитогенетических ремиссий);
- минимальный цитогенетический ответ (обнаруживается от 35 до 95% Ph'-позитивных клеток);
- отсутствие цитогенетического ответа (все исследованные клетки крови и костного мозга являются Ph-позитивными).

Подтверждением патогенетической обоснованности использования IFN-α при ХМЛ являются случаи, при которых достигалась полная элиминация опухолевого клона. Процент полных гематологических ремиссий и большого цитогенетического ответа (сумма полных и частичных цитогенетических ремиссий) был наиболее высоким у больных, которым лечение IFN-α было начато в ранней хронической стадии (менее 12 мес. с момента постановки диагноза).

При применении интерферона-α в большинстве случаев отмечаются побочные реакции (гриппоподобный синдром с повышением температуры тела, тошнота, рвота и др.), требующие назначения жаропонижающих средств. При каждой следующей инъекции побочные симптомы проявляются все более слабо и, как правило, постепенно стихают на протяжении первых 1–2 нед. лечения. Наряду со снижением числа лейкоцитов может наблюдаться тромбоцитопения. К поздним побочным явлениям можно отнести снижение массы тела, редко — выпадение волос, депрессии и др. В некоторых случаях наблюдается образование антител к интерферону, что делает его неэффективным.

При переходе заболевания в стадию акселерации, наряду с гидроксимочевиной и IFN-α, может назначаться 6-меркаптопурин и метотрексат, вплоть до проведения курсов более интенсивной терапии: цитозин-арабинозид в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками (схема «3 + 7») с интервалом в 1,5–2 мес.

Лечение больных ХМЛ в острой стадии — сложная задача. Как правило, применение программ лечения острого лейкоза, соответствующих морфологическому варианту бластного криза, не дает желаемого терапевтического эффекта.

В настоящее время доказано, что, так же как и для взрослых, пока единственным методом полного излечения ХМЛ у детей, позволяющим эрадицировать клон быстро и полно, является аллоТКМ, которая должна быть проведена в течение 6 мес. после установления диагноза, если идентифицирован совместимый сиблинг, т. е. родной брат или сестра, и в течение года при наличии совместимого неродственного донора.

Особенностью терапевтической тактики при ХМЛ в детском возрасте является проведение ТКМ (родственной и неродственной) всем больным, если к этому нет особых противопоказаний. Детям с массой тела до 40 кг возможна ТГСК пуповинной крови.

Работы, проведенные в Сиэттле (США), показали, что вероятность 5–9-летней выживаемости больных в ранней хронической фазе ХМЛ, кому была проведена алло-ТКМ, равняется приблизительно 60%. Аналогичные сведения представляют немецкие авторы. Однако возможности применения миелотрансплантации ограничены в связи с отсутствием родственного донора у 70% больных и с необходимостью длительного поиска HLA-совместимого донора. Результаты ТКМ при ХМЛ существенно зависят от стадии заболевания. Длительная выживаемость без признаков болезни достигается у 50–80% больных, «трансплантированных» в хронической стадии болезни, у 35–40% — в стадии акселерации и лишь у 10–0% — в острой стадии.

В настоящее время изучается возможность эффективного применения ТКМ от неродственных доноров (включая стволовые клетки пуповинной крови).

До сих пор четко не определено значение спленэктомии в комплексном лечении ХМЛ. Существует мнение, что ее роль сводится к устранению абдоминального дискомфорта, что облегчает течение заболевания, не отражаясь на его продолжительности. В отдельных случаях удаление селезенки способствует снятию явлений гиперспленизма и еще реже — купированию аутоиммунных нарушений. В то же время допустима и вероятность дополнительной клональной селекции более злокачественных клеток в этом органе.

В современном лечении ХМЛ может использоваться лейкаферез, способный при проведении 1–6 процедур уменьшить содержание патологических клеток в 20 раз. Показанием к назначению лейкафереза является наличие гиперлейкоцитоза и/или выраженной интоксикации. Лейкаферез и спленэктомия обычно сочетаются с ПХТ.

В начале XXI в. в практику стали внедряться препараты нового поколения — ингибиторы тирозинкиназы, которые специфически блокируют активность онкобелка BCR-ABL, вызывающего трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкемические. Первым препаратом из этой группы, доступным для клинического применения, стал иматиниб мезилат (гливек).

Гливек (иматиниб мезилат) назначается в дозе 400 мг/сут. Эта доза сегодня считается стандартной для начала терапии, хотя уже проводятся клинические испытания, в которых лечение начинается с больших доз (800 мг/сут. и выше).

При сравнении особенно большой была разница в получении полного цитогенетического ответа: 76,2% в группе получавших гливек и 14,5% среди леченных INF-α и цитарабином. Общая расчетная выживаемость у получавших гливек составила 89,4%, расчетная выживаемость без прогрессии — 84%. Общая частота прогрессирования болезни была наибольшей на втором году терапии (7,6%), в то время как частота перехода в поздние стадии болезни была сравнительно постоянна и составила около 2% в год.

Токсичность гливека сравнительно низкая. Чаще всего встречались желудочно-кишечные расстройства, сыпь, отеки, миалгии и артралгии. Обычно они были мало выраженными и редко служили причиной отмены препарата. Сравнительно часто встречалась гемотологическая токсичность 3–4-й степени, требовавшая снижения дозы или даже отмены гливека.

В связи с наличием резистентности к иматинибу (гливеку) у ряда больных ведется работа по созданию новых препаратов — ингибиторов тирозинкиназы, к которым относятся нилотиниб и дазатиниб.

Нилотиниб — фениламинопиримидиновое производное иматиниба мезилата (гливека), примерно в 20–30 раз более активное против BCR-ABL. Переносимость нилотиниба в дозе 1 200 мг/сут. (600 мг 2 раза в сутки) хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами являются гематологические, поражение ЖКТ и кожи.

Дазатиниб — ингибитор ABL-SRC (с дополнительным действием на иные киназы), который *in vitro* в 325 раз активнее в отношении BCR-ABL по сравнению с иматинибом мезилатом (гливеком). Частота полного цитогенетического ответа у больных ХМЛ в хронической фазе составила 44% на поздних стадиях ХМЛ. Частота большого цитогенетического ответа колебалась в пределах от 46 до 66%. Препарат хорошо переносится больными, лишь у некоторых пациентов отмечаются осложнения со стороны ЖКТ и цитопения. Дазатиниб оказался активнее *in vitro* в отношении большинства резистентных к иматинибу мутаций BCR-ABL.

Для преодоления резистентности одним из подходов является создание вакцин, вызывающих иммунный ответ против специфических антигенов лейкозных клеток при ХМЛ. По данным первых опытов применения пептидов из места слияния BCR-ABL, возможно, пептидные вакцины могут сыграть роль в лечении MRD при ХМЛ.

Неходжкинские лимфомы

Синонимы: лимфосаркома, злокачественная лимфома.

Определение: НХЛ представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, с широким спектром клинических, морфоиммунологических и молекулярно-генетических проявлений, неоднозначным течением и прогнозом.

Код по МКБ-10 — С82-С85.9.

Эпидемиология. В структуре злокачественных новообразований детского возраста НХЛ занимают третье по частоте место вслед за лейкозами и опухолями ЦНС. В большинстве развитых стран заболеваемость НХЛ составляет 7–15% от всех злокачественных опухолей у детей в возрасте от 0 до 15 лет. НХЛ встречаются во всех странах, однако установлены определенные географические закономерности в эпидемиологии отдельных видов лимфом. Так, ⅔ экстранодальных лимфом с локализацией в орофарингиальной области выявляются у итальянцев, первичные лимфомы ЖКТ чаще диагностируются у жителей среднего Востока, описаны эндемические районы в экваториальной Африке, в которых зарегистрирована самая высокая в мире за-

болеваемость лимфомой Беркитта, Т-клеточная лимфома/лейкоз чаще всего встречается у жителей Японии и Карибских островов.

Профилактика: отсутствует.

Скрининг: отсутствует.

Классификация. В настоящее время используется ВОЗ-классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 4-я редакция, 2008 г. У детей встречаются НХЛ, как правило, высокой степени злокачественности.

Лимфомы из клеток-предшественников

1. В-лимфобластная лимфома/лейкоз:
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз, неспецифицированная;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с повторяющимися генетическими нарушениями;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с t(v;11q23); MLL-реаранжировкой;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с гипердиплоидностью;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с гиподиплоидностью (гиподиплоид ОЛЛ);
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH;
   - В-лимфобластная лимфома/лейкоз с t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1).
2. Т-лимфобластная лимфома/лейкоз

Лимфомы из зрелых В-клеток

1. ДВККЛ, неспецифицированная:
   - ДВККЛ, богатая Т-клетками и гистиоцитами;
   - первичная ДВККЛ ЦНС;
   - первичная ДВККЛ кожи;
   - ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением.
2. Внутрисосудистая ДВККЛ.
3. ALK-позитивная ДВККЛ.
4. Лимфома, первично ассоциированная с выпотом.
5. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.
6. Лимфома Беркитта.
7. В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с промежуточными признаками между ДВККЛ и лимфомой Беркитта.
8. В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с промежуточными признаками между ДВККЛ и классической ЛХ.
9. Фолликулярная лимфома детского возраста.

В детском возрасте наиболее часто встречаются лимфома Беркитта, ДВККЛ неспецифицированная и первичная медиастинальная В-крупноклеточ-

ная лимфома, остальные варианты диагностируются крайне редко, а некоторые являются казуистикой.

Лимфомы из зрелых Т-клеток и NK-клеток

1. Агрессивный NK-клеточный лейкоз.
2. Системное ЭБВ-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста.
3. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип.
4. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома.
5. Первичные кожные $CD30^+$ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания:
   - лимфоматоидный папулез;
   - первичная кожная АККЛ.
6. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная.
7. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
8. АККЛ, ALK-позитивная.
9. АККЛ, ALK-негативная.

Из группы Т-зрелоклеточных НХЛ в детском возрасте наиболее часто встречаются АККЛ.

Этиология. Активно изучается проблема вирусной этиологии лимфом, доказана связь эндемической лимфомы Беркитта с вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), Т-лимфомы/лейкоза с вирусом HTLV-1, изучается роль *Helicobacter pylori* в развитии лимфомы желудка, *Chlamidia psittaci*, *Campylobacter jejuni* и *Borrelia burgdorferi* — в патогенезе лимфом орбиты. Однако окончательное решение проблемы еще впереди.

Патогенез. НХЛ у детей отличаются высоко злокачественным течением, приводящим к летальному исходу при отсутствии лечения в течение нескольких месяцев, а иногда — нескольких недель. Высокая злокачественность НХЛ в детском возрасте является отражением развития иммунной системы, становления ее функциональной компетентности. Стимуляция различными антигенами после рождения вызывает пролиферацию лимфоцитов и быстрое нарастание массы всей лимфоидной ткани, наиболее выраженные в период от 6 лет до пубертатного возраста, после чего начинается ее обратное развитие. Высокая митотическая активность лимфоидной ткани в период детства и отрочества может служить благоприятной почвой для онкогенных мутаций, приводящих к неконтролируемой моноклональной пролиферации. Это положение находит подтверждение при выявлении специфических цитогенетических аберраций при НХЛ. Так, в большинстве случаев лимфомы Беркитта определяется реаранжировка гена c-myc, результатом чего являются транслокации t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24) и t(8;22)(q34;q11). При АККЛ происходит трнслокация t(2;5)(p23;q35), вовлекающая киназу анапластической лимфомы (ALK). При ДВККЛ реже, чем у взрослых пациентов, в детском возрасте определяется транслокация t(14;18)(q32;q21). Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома не име-

ет специфических хромосомных перестроек, но иногда определяются изменения, вовлекающие 9p24 и 2p15.

Иммунофенотипическое, а точнее иммуноморфологическое, исследование стало неотъемлемым компонентом диагностического процесса при НХЛ, который позволяет определить не только клеточную принадлежность опухолевой клетки, но и степень ее дифференцировки, что необходимо при выборе программы терапии.

Клиническая картина. Клинические проявления НХЛ у детей разнообразны и зависят от морфоиммунологического варианта, степени распространенности процесса и первичной локализации опухоли. Внутрибрюшная локализация НХЛ у детей — одна из наиболее часто встречающихся. Первичное поражение органов и структур брюшной полости составляет от 33 до 40%. При НХЛ возможно поражение ЖКТ от пищевода до прямой кишки, наиболее часто НХЛ локализуется в илеоцекальном отделе кишечника и проявляется клиникой острой хирургической патологии (инвагинационная или механическая кишечная непроходимость, «острый аппендицит» и т. п.). Второй по частоте локализацией НХЛ у детей является средостение с клиникой дыхательной недостаточности различной степени, синдрома сдавления верхней полой вены. Происходит поражение лимфатических узлов средостения, тимуса с распространением на ткань легкого, реже — перикард и кости. Следующей типичной локализацией НХЛ у детей являются периферические лимфатические узлы, чаще всего шейных групп, с формированием конгломератов различных размеров. Четвертая основная первичная локализация НХЛ у детей — носоглотка: возникая в одной из миндалин, опухоль быстро распространяется на все кольцо Пирогова—Вальдейера и придаточные пазухи. В группе редких первичных локализаций НХЛ у детей возможны любые варианты (кости, кожа, орбита, гонады и др). Прогрессивный рост опухоли находит свое отражение также в развитии специфических симптомов интоксикации, к которым относятся лихорадка неясного генеза, потеря массы тела, проливные ночные поты и, у детей более редко, кожный зуд. В зависимости от степени распространения опухолевого поражения на момент первичной диагностики определяется стадия заболевания. Общепринятой у детей является St. Jude Staging Scheme, предложенная S.B. Murphy и учитывающая особенности течения и прогноза НХЛ детского возраста. Согласно этой системе стадирования, к I стадии отнесены одиночные экстранодальные опухоли и поражения лимфатических узлов одной анатомической области, исключая средостение, брюшную полость и эпидуральное пространство; II стадия диагностируется при одиночном экстранодальном поражении с вовлечением регионарных лимфатических узлов или при нодальном поражении двух и более анатомических областей по одну сторону диафрагмы, или при двух экстранодальных опухолях с/без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы, или при первичном поражении ЖКТ с/без вовлечения близлежащих брыжеечных лимфатических узлов, если опухоль полностью резецирована; III стадия включает все внутригрудные поражения (средостение, плевра, вилочковая железа)

или все распространенные внутрибрюшные поражения, или опухоли по обе стороны диафрагмы, а также все параспинальные или эпидуральные поражения; IV стадия предполагает наличие любого из вышеуказанных поражений с вовлечением ЦНС и/или костного мозга. Изменение прогноза течения НХЛ у детей в условиях интенсификации химиотерапевтических режимов явилось предпосылкой дальнейших попыток модификации системы S.B. Murphy. Так, исследователи группы BFM предлагают отнести ко II стадии также неполностью резецированную одиночную опухоль ЖКТ, особенно локализующуюся в илеоцекальной области, а к IV стадии добавить пациентов с множественным поражением костей. Специфический плеврит также ухудшает прогноз НХЛ и может быть отнесен к IV стадии.

Диагностика. Ранняя диагностика НХЛ у детей в значительной степени затруднена из-за отсутствия патогномоничной симптоматики на ранних этапах развития опухолевого процесса, высоких компенсаторных возможностей детского организма, сложности получения морфологического субстрата при ряде локализаций. Основной целью диагностических мероприятий на первом этапе является морфологическое и иммунологическое подтверждение диагноза (табл. 9.2), затем — уточнение степени распространения опухолевого процесса и определение стадии и группы прогностического риска.

Анамнез: специфических симптомов нет, обычно длительность не превышает 3 мес.

Физикальные исследования: полный клинический осмотр с измерением росто-весовых показателей, размеров пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности.

Лабораторные исследования

- Гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов; наиболее характерны умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. При поражении костного мозга возможны анемия, тромбоцитопения, бластоз в периферической крови.
- Биохимический анализ крови с оценкой показателей функции почек, печени, уровня мочевой кислоты, ЛДГ, а также электролитов (ионов калия, кальция, фосфатов).
- Миелограмма с оценкой состояния костномозгового кроветворения и исключением специфического поражения костного мозга.
- Исследование ликвора для исключения поражения ЦНС.

Инструментальные исследования

- УЗИ всех зон периферических лимфатических узлов, пораженных мягких тканей, области средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза для выявления локализаций опухолевого поражения и оценки их размеров.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, по показаниям — носоглотки и придаточных пазух, контрастное исследование ЖКТ.

- Радиоизотопное исследование всего тела с цитратом галия-67 и костной системы с технецием-технефором для определения очагов патологического накопления.
- КТ, МРТ, ПЭТ — для уточнения наличия и характера поражения.
- Эндоскопические исследования в зависимости от локализации опухолевого поражения: эпифарингоскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, лапароскопия, с целью взятия материала для морфоиммунологического исследования и уточнения протяженности поражения.

Дифференциальная диагностика: проводится с другими видами лимфом, опухолями гистиоцитарной системы, лимфаденопатиями различного генеза.

Показания к консультации других специалистов: консультация невролога при появлении неврологической симптоматики для дифференциального диагноза между специфическим и токсическим поражением; консультация кардиолога при использовании высоких доз антрациклиновых антибиотиков; консультация гепатолога для дифференциального диагноза между токсическим поражением печени и гепатитом.

Пример формулировки диагноза: ДВККЛ с поражением носоглотки, лимфатических узлов шеи с обеих сторон, II Б стадия, 2-я группа прогностического риска.

Лечение: основным методом является ХТ, длительность и интенсивность которой зависят от иммуноморфологической характеристики опухоли и ряда прогностических факторов (стадия, уровень ЛДГ, ответ на лечение), которые легли в основу выделения прогностических групп риска при НХЛ. Так, при лимфобластной лимфоме/лейкозе стратификация больных по группам риска проводится в зависимости от стадии и ответа на лечение к 33-му дню терапии. В случаях АККЛ большое значение имеют клинические характеристики опухоли — поражение легочной ткани, костей, кожи. При зрелоклеточных В-НХЛ — стадия и уровень ЛДГ.

Цель лечения: полное выздоровление.

Показания к госпитализации: все лечение должно проводиться в условиях специализированного стационара.

Немедикаментозное лечение: ЛТ на головной мозг у пациентов с Т-клеточной лимфобластной лимфомой/лейкозом.

Медикаментозное лечение: программная ИХТ (протоколы BFM-90, 95, 2002, 2009). В последнее время дополнительно к ХТ в продвинутых стадиях используются МКА, например мабтера (ритуксимаб).

Хирургическое лечение: диагностическая биопсия опухолевого узла, экстренные лапаротомии при перфорации кишечника или непроходимости на фоне ХТ у пациентов с внутрибрюшной локализацией НХЛ, в отдельных случаях — операции по поводу удаления остаточной опухоли.

Показания к консультации других специалистов: консультация специалиста по гемодиализу в случае развития синдрома «острого лизиса опухоли», консультация хирурга, детского психолога, лучевого терапевта.

Дальнейшее ведение: динамическое наблюдение с периодическим контрольным обследованием в течение 5 лет.

Таблица 9.2. Морфоиммунологические и цитогенетические критерии диагностики неходжкинских лимфом у детей

Вид НХЛ	Гистологические признаки	Иммунофенотип	Цитогенетика
ДВККЛ	Крупные клетки, диффузный тип роста с вовлечением межфолликулярного и, реже, синусоидального пространства. Часто опухолевый инфильтрат распространяется на перинодальные ткани. Для опухолевых клеток характерна ячеистая структура ядра, крупные ядрышки, базофильная цитоплазма, среднее или высокое содержание пролиферирующей фракции, обычно смесь центробластов и иммунобластов, иногда присутствие большого количества Т-клеток может вызвать затруднение в дифференциальной диагностике с периферической Т-клеточной лимфомой. Морфологические варианты ДВККЛ: центробластный; иммунобластный; анапластический. Иммуногистохимические варианты ДВККЛ: ● CD5-позитивная ДВККЛ; ● ДВККЛ из В-клеток герминального центра (GCB); ● ДВККЛ из В-клеток негерминальноклеточного происхождения (non-GCB). При анализе профиля экспрессии генов выделяют: ● ДВККЛ из активированных В-клеток; ● ДВККЛ из В-клеток герминального центра	CD19+, CD22+, CD79a+, CD20+, CD30+ (при анапластическом варианте), ALK–/+, CD10–/+, CD5–/+, поверхностные и/или цитоплазматические иммуноглобулины (IgM > IgG > IgA)+/–, BCL6+/–, MUM1+/–, CD3–, Ki-67 = 40–95%	t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32), t(8;14)(q24;q32), аберрации с вовлечением генов C-MYC, BCL2, BCL6
Лимфома Беркитта	В детском возрасте встречается преимущественно «классический» морфологический вариант лимфомы Беркитта, для которого характерен диффузный тип роста (редко фолликулярный), стирание нормального рисунка лимфоузла, мономорфный опухолевый инфильтрат из клеток средних размеров, опухолевые клетки имеют круглое ядро с гранулярным распределением хроматина, 2–5 базофильными ядрышками, цитоплазма базофильная вакуолизированная, картина «звездного неба» при малом увеличении, обладает высокой пролиферативной активностью и большой частотой спонтанной клеточной гибели	CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, CD21+ (рецептор ВЭБ, особенно при эндемичной лимфоме Беркитта), BCL6+, CD5–, CD23–, CD44–, TdT–, CD34–, BCL2–/+, IgM > D > G > A, Ki-67 = 80–100%	t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q34;q11)
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	В опухолевой ткани выражены фиброзные изменения, среди которых определяются опухолевые клетки средних и крупных размеров с выраженной бледной цитоплазмой. Ядра опухолевых клеток округлые или овальные, реже многодольчатые	CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD23+, MUM1+/–, BCL2+/–, BCL6+/–, CD10–/+, MAL+, TRAF1+	Аберрации с вовлечением 9p21, 12q31 и 2p15

Вид НХЛ	Гистологические признаки	Иммунофенотип	Цитогенетика
АККЛ	Диффузный тип роста с вовлечением синусов, рисунок лимфоузла стерт, плеоморфный клеточный состав опухолевого инфильтрата, клетки больших размеров с подковообразным или многолопастным ядром, содержащим множественные крупные ядрышки, широким ободком цитоплазмы, размеры клеток больше, чем при других видах лимфом, опухолевые клетки могут напоминать клетки Березовского—Рид—Штернберга. Выделяют следующие морфологические варианты АККЛ: ● классический; ● лимфогистиоцитарный; ● мелкоклеточный; ● ходжкиноподобный	CD30+, CD3+/–, CD2+/–, CD5+/–, CD4+/–, EMA+, ALK+/–, TIA1A+, Perforin+, Granzim B+, CD20–, CD15–/+	t(2;5)(p23;q35), t(1;2)(q25;p23), inv(2)(p23;q35), t(2;3)(p23;q21), t(9;14)(p13;q32)
Лимфобластная лимфома/лейкоз	Нормальный рисунок лимфоузла полностью утрачен, нередко опухоль распространяется в перинодальную клетчатку, в ряде случаев наблюдается ограниченный инфильтрат в паракортикальной, интерфолликулярной зонах или области мягкотных шнуров, опухолевые клетки мелких и средних размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, дисперсным распределением хроматина, плохо контурируемым ядрышком, скудным ободком бледной цитоплазмы, высокий уровень митозов	Т-клеточная: CD7+, CD3+, CD5+, CD2+, CD1a+, TdT+ В-клеточная: CD19+, CD10+/–, CD20+/–, CD34–/+, CD22+, CD79a+, PAX5+, HLA-DR+, TdT+	Патогномоничных для лимфобластной лимфомы/лейкоза цитогенетических изменений нет, зарегистрировано достаточно большое количество генетических повреждений для лимфоидных опухолей из клеток-предшественников

Информация для пациента: НХЛ у детей полностью излечимы при условии ранней диагностики и своевременного начала лечения в специализированном стационаре. Альтернативы ХТ в настоящее время нет.

Прогноз: неоднозначен, зависит от ряда прогностически важных признаков, таких как иммуноморфология, стадия, уровень ЛДГ, масса опухоли и т. д. Бессобытийная выживаемость детей, больных В-клеточными лимфомами, по данным различных многоцентровых исследований, достигнута от 88 до 100% для I и II стадий и от 76 до 86% для III и IV стадий. Бессобытийная выживаемость детей, больных НХЛ из Т-клеток и предшественников В-клеток, составляет от 76 до 92%. Бессобытийная выживаемость больных АККЛ составляет 66%.

Лимфома Ходжкина

Синонимы: Болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз.

Код по МКБ-10 — С81.

Определение. Лимофма Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани со специфической гранулематозной морфологической структурой, представленной опухолевыми клетками Рид—Штернберга, лимфоцитарными и гистоцитарными клетками.

Эпидемиология. Составляет почти 60% всех лимфом. Заболеваемость ЛХ составляет по России 5,1 на 1 000 000 населения в год, в мире 4–6 на 1 000 000. Мальчики болеют несколько чаще, чем девочки. Для детей характерны два пика заболеваемости: в 5–7 и 13–15 лет.

Классификация ВОЗ 2008 г. на основании морфологических, иммунологических, генетических характеристик разделяет ЛХ на 2 формы: ЛХ нодулярного типа с лимфоидным преобладанием и классическую ЛХ. Классическая ЛХ делится на варианты: нодулярный склероз, смешанно-клеточную, лимфоидное истощение и ЛХ, богатую лимфоцитами. Нодулярный тип с лимфоидным преобладанием и классическая ЛХ отличаются по клиническим характеристикам (возраст больных, локализация очагов поражения, прогноз), морфологическим признакам, данным иммунофенотипирования, генетическим особненностям, включая ассоциацию с ВЭБ. Выделение отдельных вариантов ЛХ необходимо проводить при исследовании первичного очага поражения до начала лечения.

1. При варианте лимфоидного преобладания пораженная ткань состоит, главным образом, из мелких лимфоцитов и эпителиоидных гистиоцитов. Диагностические клетки Рид—Штернберга встречаются редко. Большинство клеток Рид—Штернберга со складчатыми, скрученными или дольчатыми ядрами, так называемые «клетки воздушной кукурузы». В зависимости от морфологической картины выделяют два подварианта: нодулярный и диффузный. Иммунофенотипическая оценка L & H клеток одновременно демонстрирует экспрессию В-лимфоцитарных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a), что обусловливается их происхождением от В-лимфоцитов. При нодулярном подварианте опухолевым субстратом являются L & H клетки, являющиеся В-клетками фолликулярного происхождения и экспрессирующие PAX 5+, CD45+, CD20+, EMA+/–, BCL-6+/–, J-цепи +/–. При классическом варианте опухолевые клетки имеют фенотип PAX 5+, CD45–, CD15+, CD30+, EMA–, BCL-6–, J-цепи–. Клиническая манифестация вялотекущая, с поражением, как правило, одной группы лимфатических узлов.
2. Нодулярный склероз — наиболее распространенный гистологический вариант. При окраске гематоксилином и эозином выявляются эозинофильные коллагеновые волокна различной ширины, окруженные голубыми лимфоидными узелками. Некоторые клетки кажутся окруженными прозрачными участками. Они называются лакунарным вариантом клеток Рид—Штернберга и образуются в результате процесса фиксации. Нодулярный склероз делится на два I и II типы (согласно критериям Британской ги-

стологической градации). Нодулярный склероз II типа встречается в 2 раза реже, чем нодулярный склероз I типа. При II типе встречаются области, обедненные лимфоцитами, или большое число различных по форме гигантских клеток Рид—Штернберга. Этот подвариант сопровождается более плохим прогнозом, чем при I типе. Данный процесс может вовлекать нижние шейные, надключичные и средостенные лимфатические узлы. Из-за обилия коллагена рентгенографический вид, особенно в средостении, может медленно возвращаться к нормальному, даже когда пациент отвечает на терапию.

3. Смешанно-клеточный вариант — 2-й по частоте встречаемости. Характеризуется большим количеством клеток Рид—Штернберга, окруженных реактивными гистиоцитами, мелкими лимфоцитами и мелкими очагами некроза. При ИГХ-исследовании определяется значительное количество CD15+, CD30+, MuM.1+ опухолевых клеток. Часто встречается фокальное или частичное поражение лимфатических узлов.
4. Лимфоидное истощение характеризуется снижением числа лимфоцитов в пораженной лимфоидной ткани и очагами некрозов. Этот вариант может проявляться синдромом истощающей лихорадки и часто наблюдается при поражении тканей ниже диафрагмы и инфильтрации костного мозга.

Этиология и патогенез. Различными эпидемиологическими и серологическими исследованиями показана взаимосвязь между ВЭБ и развитием ЛХ. У значительного процента больных имеется повышенный титр антител к ВЭБ, что свидетельствует о взаимосвязи и роли вируса в патогенезе. Эта теория подтверждается наличием генома ВЭБ в клетках Рид—Штернберга. В тех случаях, когда болезнь ассоциируется с ВЭБ, вирус локализуется в клетках Рид—Штернберга, определяется латентная продукция ВЭБ и ВЭБ-инфекция носит клональный характер. Как типичные клетки Рид—Штернберга, так и их вариации экспрессируют ядерный антиген ВЭБ1; антиген второго типа, капсидный антиген, ранний и мембранный антигены не определяются. Процент вирус-ассоциированных случаев зависит от возраста, пола, этнической принадлежности, гистологического типа и уровня развития страны. Так, ВЭБ-позитивные опухолевые геномы чаще встречаются у детей младше 10 лет и у детей, живущих в развивающихся странах. В то же время не представляется возможным выделить ВЭБ как единственный фактор, способствующий развитию ЛХ. Болезнь может являться результатом множества патологических процессов, включающих как вирусную инфекцию, так и экспозицию генетически предрасположенного субъекта к другим канцерогенам.

Развитие иммуногистологии и молекулярной биологии позволило по-новому взглянуть на природу и клональность этих атипичных многоядерных гигантских клеток. Наличие идентичной генной перестройки в 90% клеток Рид—Штернберга и в 100% лимфогистиоцитарных клеток доказывает их В-клеточную природу. ИГХ-исследования указывают на 2 основных иммунологических фенотипа злокачественных клеток при ЛХ. Первый иммунофенотип характеризуется экспрессией CD20 и J-цепей и отсутствием CD30 и CD15.

Иммунофенотип II отличается экспрессией CD30, частой экспрессией CD15 и постоянным отсутствием J-цепи. Лимфогистиоцитарные клетки имеют иммунофенотип I, в то время как клетки Рид—Штернберга — фенотип И. Различные сочетания иммунофенотипов, по всей видимости, и определяют гистологический подтип ЛХ. Характерной особенностью ЛХ является наличие цитокинпродуцирующих клеток и клеток, являющихся для них мишенью. Многие неспецифические клинические симптомы болезни являются результатом продукции цитокинов клетками Рид—Штернберга и клетками, определяющими их окружение. Некоторые клинические и патологические симптомы ЛХ, обусловленные цитокинами, приведены в табл. 9.3.

Таблица 9.3. Некоторые клинические и патологические цитокинобусловленные симптомы лимфомы Ходжкина

Симптомы	Цитокины
B-симптомы	TNF, LT-α, ИЛ-1, ИЛ-6
Склероз	TGF-b
Эозинофилия	ИЛ-5, гранулоцитарный M-CSF, ИЛ-2, ИЛ-3
Плазмоцитоз	ИЛ-6, ИЛ-11
Иммунодефицит	TGF-b

Клиническая картина ЛХ весьма разнообразна. Заболевание может начаться на фоне полного благополучия, и больной случайно обнаруживает у себя увеличение лимфатических узлов. Наиболее часто заболевание начинается с увеличения шейных, надключичных и несколько реже аксиллярных лимфоузлов. В 15–20% случаев заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения.

Начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы. Поврежденные лимфатические узлы более плотные, чем воспалительные. Клинические проявления поражения того или иного органа вносят свой вклад в общую картину заболевания. При вовлечении внутригрудных лимфатических узлов пациенты могут отмечать непроизводительный кашель или другие симптомы трахеального или бронхиального сжатия. Наиболее частой (примерно в четверти случаев) локализацией экстранодальных поражений при ЛХ является легочная ткань. Первичное проявление в поддиафрагмальной области редко и встречается только приблизительно в 3% случаев.

Неспецифические симптомы могут включать усталость, анорексию и небольшую потерю в весе. Три определенных симптома, свидетельствующих о генерализации процесса, коррелируют с прогнозом: необъяснимая лихорадка выше 38,0 °С, необъясненная потеря в весе 10% в течение предыдущих 6 месяцев, проливные ночные поты. Некоторые исследователи считают, что поты менее прогностически важны, чем другие системные симптомы. Лихорадка, как правило, является одним из ранних симптомов заболевания. Патогномоничного типа лихорадки для ЛХ нет, но наиболее характерным является перемежающийся, волнообразный тип лихорадки. Повышение температуры

часто сопровождается ознобами, а ее снижение — проливными потами. Повышенная потливость, особенно в ночные часы, достаточно часто отмечается у больных ЛХ. Примерно у трети больных бывает кожный зуд.

Столь же часто, как и легочная ткань, поражается костная система. Чаще поражаются плоские кости — позвонки, грудина, кости таза, ребра, затем трубчатые кости.

Специфическое поражение костного мозга является редким (около 10%) проявлением при ЛХ.

Классификация лимфомы Ходжкина по стадиям (Ann Arbor, 1971).

Стадия I. Поражение одиночного регионарного лимфатического узла или одиночная локализация процесса за пределами лимфатического узла.

Стадия II. Поражение двух или более регионарных лимфатических узлов, расположенных по одну сторону диафрагмы. Может также включать внелимфатическую локализацию процесса (стадия IIE).

Стадия III. Поражение регионарных лимфатических узлов или внелимфатическая локализация процесса по обе стороны диафрагмы.

Стадия IV. Диссеминированное поражение одного или более нелимфоидных органов или тканей, с наличием или отсутствием поражения лимфатического узла.

Поражение легкого, ограниченное одной долей или корнем легкого, в сочетании с лимфаденопатией на той же стороне либо односторонний плевральный выпот с или без поражения легкого, но с прикорневой лимфаденопатией, расцениваются как локальное экстралимфатическое распространение болезни.

Поражение печени и костного мозга всегда расцениваются как диффузное экстранодальное распространение болезни (IV стадия).

Симптомы А и Б. Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся: 1) необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев, причем у детей учитывается любое снижение массы тела; 2) необъяснимые подъемы температуры выше 38 °С в течение 3 дней; 3) профузные ночные поты.

Кроме стадии и симптомов интоксикации, для выбора тактики и объема лечения больных Германская группа по изучению болезни Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Study Group) рекомендует использовать группу прогностических факторов, так называемых «факторов риска», которые в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания. К ним относят:

- экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом E;
- конгломераты лимфатических узлов ≥ 10 см в диаметре;
- расширение тени средостения на рентгенограммах увеличенными лимфатическими узлами более чем на ⅓ диаметра грудной клетки в самом широком ее месте;
- массивное поражение селезенки (наличие 5 и более очагов или диффузное поражение увеличенного органа);
- поражение 3 и более зон лимфатических узлов;
- ускорение СОЭ выше 30 мм/ч в стадии В.

Диагностика

Анамнез. Жалобы на проливные поты, необоснованное повышение температуры и увеличение периферических лимфатических узлов.

Физикальные исследования. При осмотре отмечается увеличение периферических лимфатических узлов, возможно ослабленное дыхание (при поражении легких и развитии ателектазов), редко выявляется увеличение печени и селезенки.

Лабораторно-инструментальные исследования. Изменений периферической крови, специфичных для ЛХ, нет. Отмечаются: повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз (50% случаев), на поздних этапах — лимфопения и анемия. Примерно в 20% случаев отмечается эозинофилия, особенно у больных с кожным зудом. Также были выявлены некоторые аутоиммунные нарушения, встречающиеся при ЛХ: нефротический синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная тромбоцитопения. В 1–2% ЛХ может встречаться сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопении.

Миелограмма у больных ЛХ не имеет существенных отклонений от нормы. Для выявления возможного поражения костного мозга необходимо выполнять гистологическое исследование.

У пациентов с ЛХ часто отмечаются расстройства иммунной системы в момент постановки диагноза, которые могут сохраняться длительное время после завершения терапии. Может снижаться активность NK-клеток, увеличиваться чувствительность Т-супрессоров, также в процессе лечения обычно снижается гуморальный иммунитет.

Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, наличие выпота в плевральную полость. УЗИ органов брюшной полости, лимфоузлов необходимо проводить как с диагностической целью, так и для проведения динамического контроля. КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза позволяет точно верифицировать наличие и характер поражения.

Радиоизотопная диагностика применяется для подтверждения наличия костных поражений (с технецием). Сцинтиграфия с цитратом галлия является объективным тестом оценки эффективности диагностики поражения лимфатических узлов, а также контролем для состояния ремиссии.

Для подтверждения диагноза исследование тканей проводится цитологически (отпечатки опухоли), гистологически, иммуногистохимически и в сомнительных случаях (для дифференциальной диагностики с НХЛ) молекулярно-генетически.

Дифференциальная диагностика проводится с НХЛ, назофарингеальной карциномой, саркомой мягких тканей, тимомегалией, реактивными гиперплазиями.

Показания к консультации других специалистов: кардиолог, невропатолог.

Пример формулировки диагноза: ЛХ, нодулярный склероз, IIIB стадия.

Лечение. Цель — максимальная эрадикация опухоли.

В 90 гг. было показано, что при лечении прогностически благоприятных вариантов ЛХ выживаемость больных не ухудшалась при уменьшении количества курсов ХТ, дозы ЛТ. Понятие о благоприятном варианте отличалось в различных исследованиях, однако, как правило, к этой группе больных относились пациенты с локализованными процессами, отсутствием В-симптомов и небольшим объемом опухоли. Например, к такой категории могли быть отнесены больные с поражением лимфоузлов средостения, если их максимальное увеличение, выявленное при рентгенологическом обследовании, не превышало 33% по отношению к размеру грудной полости. Несколько законченных в этот период педиатрических исследований, применявших в программе лечения таких больных только ХТ, показали, что безрецидивное течение составило 60–92%. В качестве ХТ использовались программы MOPP, ABVD, COPP и их комбинации. Больные получали от 6 до 12 курсов ХТ.

К больным с неблагоприятными прогностическими признаками относятся пациенты, имеющие В-симптомы, большую опухолевую массу, экстранодальные очаги поражения и стадию заболевания IIIB–IV. Один из стандартных подходов заключается в использовании неперекрещивающихся режимов ХТ MOPP/ABVD в течение 6 мес. В последние годы MOPP часто замещается на COPP, поскольку циклофосфан имеет меньшую миелотоксичность и менее канцирогенен, чем мехлоретамин. После окончания ХТ проводится ЛТ на зоны поражения в дозах от 15 до 25 Гр. При такой тактике бессобытийная выживаемость обычно колеблется от 77 до 87%.

Стремление улучшить и так удовлетворительные результаты лечения ЛХ привело к разработке более интенсивных программ ХТ для больных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Эскалированный BEACOPP представляет собой режим, превосходящий по своей эффективности комбинацию COPP/ABVD и имеющий приемлемую токсичность. Дозы химиопрепаратов, используемых в BEACOPP:

- блеомицин — 10 U/м^2 в 7-й день;
- эопозид — 200 мг/м^2 в 0, 1, 2-й день;
- доксорубицин — 35 мг/м^2 в 0-й день;
- циклофосфан — 1 200 мг/м^2 в 0-й день;
- MECHA — 240 мг/м^2 внутривенно через 3 и 6 ч после введения циклофосфана;
- винкристин — 2 мг/м^2 в 7-й день;
- прокарбазин — 100 мг/м^2 *per os* в 0–6-й дни;
- преднизолон — 20 м/м^2 *per os* в 0–13-й дни;
- Г-КСФ — 5 мкг/кг в день после 8-го дня до повышения уровня лейкоцитов более 1 000.

Немедикаментозное лечение. ЛХ — заболевание, чувствительное к ЛТ. В современных педиатрических протоколах применяется тактика использования низких доз и облучения только вовлеченных в процесс областей. При этом доза для программных больных, как правило, колеблется в диапазоне от 15 до 20 Гр. Рекомендуемые разовые дозы составляют 1,5–1,8 Гр.

Рецидивы заболевания. Подавляющее большинство рецидивов развивается в течение первых 3 лет, однако встречаются и поздние рецидивы. Около 50% пациентов могут быть излечены, если прогрессирование заболевания развилось через год после окончания первичной терапии. Если рецидив возник раньше или имеется повторный рецидив, то прогноз существенно ухудшается. Для этих пациентов методом выбора является ВДХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. В качестве режимов ХТ, при помощи которых может быть достигнуто сокращение опухоли, не потенцируется кардиологическая токсичность, осуществлен сбор периферических стволовых клеток, эффективны комбинации: ифосфамид+ этопозид + карбоплатин, ифосфамид + навельбин, цитозар + этопозид и некоторые другие.

При лечении рецидивов ЛХ также применяется и аллогенная трансплантация. Этот вид лечения сопровождается меньшим процентом рецидивов заболевания, по всей видимости благодаря наличию механизма «трансплантат против опухоли». Однако летальность от самой трансплантации превышает таковую при аутотрансплантации, что в конечном итоге выражается в идентичных результатах.

В последние годы начинают изучаться режимы со сниженной токсичностью и тандем трансплантации, когда после стандартной аутотрансплантации следует аллогенная с немиелоаблативными режимами. Изучаются также подходы с использованием адаптивной иммунотерапии.

Показания к консультации других специалистов: при появлении кардиомиопатии, обусловленной антрациклинами, показана консультация кардиолога, при эндокринных нарушениях (аменорея, азооспермия, гипотиреоидизм), возникающих после облучения, необходима консультация эндокринолога.

Примерные сроки нетрудоспособности: 4–8 мес. интенсивной терапии.

Дальнейшее ведение. Наблюдение врачом-онкогематологом один раз в 2 мес. в течение 2 лет, затем один раз в 4 мес. (3 года), далее один раз в 6 мес. (5 лет). Необходимое обследование: общий и биохимический анализ крови, рентгенография грудной клетки, УЗИ лимфатических узлов, радиоизотопное исследование (РИИ) лимфоузлов.

Информация для пациента. Охранительный режим (ограничивать физические нагрузки, избегать проведение физиотерапии, избыточной инсоляции).

Прогноз. Благоприятный. При применении интенсивных режимов ХТ у больных с III–IV стадиями заболевания бессобытийная выживаемость составляет 90–95%.

В заключение подчеркнем, что ЛХ у детей является заболеванием, при котором выздоровление является правилом, а не исключением, и, следовательно, риск-адаптированная терапия, основанная на современной диагностике и знаниях, накопленных за десятилетия, должна способствовать не только излечению максимального количества пациентов, но и уменьшению нежелательных последствий терапии.

Гистиоцитарные опухоли

В настоящее время в эту гетерогенную группу неоплазий, согласно классификации ВОЗ (2008 г.), входят лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ), гистиоцитарная саркома, интердигитирующая саркома из дендритных клеток, фолликулярная саркома из дендритных клеток и ювенильная ксантогранулема. Данные заболевания объединены в одну группу на основании общего происхождения из клеток гистиоцитарного ряда и антиген-презентирующих дендритных клеток. Ниже будут представлены заболевания этой группы, которые встречаются в детском возрасте.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Синонимы: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоцитоз Х, эозинофильная гранулема (при солитарном поражении), синдром Хэнда—Шуллера—Крисчена (при множественном поражении костей), болезнь Абта—Леттерера—Зиве (при диссеминированном висцеральном поражении).

Эпидемиология: ЛКГ может возникать в любом возрасте — от неонатального периода до старшего возраста. Пик заболеваемости приходится на 1–3 года, частота составляет 4–6 больных на 1 млн детского населения, несколько чаще болеют мальчики белой расы.

Этиология: неизвестна.

Патогенез. В настоящее время, несмотря на изучение и выявление особенностей морфологии клеток при ЛКГ и их иммунологических функций, остается неясным участие этих клеток в пролиферативном процессе. Не до конца понятно, связана ли их пролиферация с генными нарушениями или с избыточной выработкой цитокинов и ростовых факторов. На текущий момент нет убедительных данных в пользу изменений иммунной системы, синтеза интерферона, цитокинов, кроме указания на дефицит Т-супрессорных клеток, увеличение уровня IgM и CD4+-клеток. Гистиоциты и клетки Лангерганса продуцируют цитокины, и можно предположить, что в патогенезе ЛКГ продукция цитокинов гистиоцитами и патологическими клетками играет существенную роль.

Нарушение клеточного иммунитета имеет большое значение в патогенезе ЛКГ. Возможно, эти нарушения способствуют пролиферации клеток Лангерганса после воздействия вируса или других агентов. Дисфункция иммунитета представлена нарушением уровней иммуноглобулинов, Т-супрессоров, ответов на митогены. Вероятно, вирус активирует гистиоциты за счет нарушения иммунной регуляции и иммунного ответа, но по результатам ряда исследований считается, что это не основная роль в пролиферативном процессе при ЛКГ.

Было доказано, что гистиоцитарные элементы в очагах поражения состоят из клональных гистиоцитов. В связи с этим можно думать, что ЛКГ является клональным опухолевым заболеванием с различным течением и кли-

ническими проявлениями болезни. Высокая выживаемость при ЛКГ, случаи спонтанной регрессии, необычное клиническое течение указывают на определенные особенности опухолевой пролиферации и степень опухолевой прогрессии. При этом необходимы дальнейшие исследования в подтверждение опухолевой природы ЛКГ с выявлением соматических или наследуемых генетических мутаций.

Клиническая картина. Возможны локализованные и распространенные варианты течения заболевания, с поражением одной или нескольких систем органов. Одним из наиболее важных симптомов заболевания при ЛКГ является деструкция костной ткани с наиболее частой локализацией в костях черепа, таза и длинных трубчатых костях. Кисти и стопы поражаются редко. Деструктивные изменения в костях являются следствием пролиферации гистиоцитарных клеток Лангерганса с образованием гранулем и деструкцией костной ткани. Репарация очагов происходит в течение нескольких месяцев, а иногда и лет. Рентгенологически периферический склероз является начальным признаком репарации костной ткани. При остеолитическом процессе возможны осложнения. Так, при поражении сосцевидной кости картина напоминает мастоидит и отит, поражение костей орбиты приводит к выпячиванию глазного яблока (экзофтальм), а в случае вовлечения в процесс позвоночника могут возникнуть симптомы компрессии спинного мозга.

Поражение кожи наблюдается у 80% больных с диссеминированными формами и у 30% детей с менее распространенным процессом. Возможно и изолированное поражение кожи. Чаще всего в процесс вовлекается кожа в области головы и шеи, реже — туловища и конечностей. Поражение легких при ЛКГ может быть изолированным, но наиболее часто сочетается с другими изменениями у больных с диссеминированным процессом. Выделяют органы риска (печень, селезенка, костный мозг и легкие), поражение которых является фактором неблагоприятного прогноза в терапии ЛКГ. Кроме того, при поражении ЦНС, костей лицевого скелета, передней или средней черепной ямки повышается риск рецидива заболевания. Изолированное поражение легких встречается обычно у курящих взрослых больных. При ЛКГ может поражаться ЦНС (чаще всего — гипоталамо-гипофизарная зона) и эндокринная система. Больные жалуются на головные боли, припадки, связанные с объемным образованием. При поражении мозжечка, варолиева моста могут наблюдаться нарушения рефлексов, атаксия, изменение интеллекта, тремор и т. д.

Несахарный диабет может либо предшествовать диагнозу ЛКГ, либо развиваться в течение 5 лет после его установления.

Редко встречаются врожденные формы ЛКГ. У новорожденных течение заболевания агрессивное, с быстрой диссеминацией и поражением жизненноважных органов и систем. Крайне редко встречаются семейные случаи ЛКГ.

Классификация. Клиническая классификация CCLGHistiocytosesGroup, 2010 г.

Группа 1 — множественные поражения, включая «органы риска» (изменения в периферической крови: уровень гемоглобина ниже 100 г/л; количе-

ство лейкоцитов ниже 4 /умножить/ 109/л; гепато- и спленомегалия; доказанные поражения вещества головного мозга).

Группа 2 — множественные поражения органов и систем, включая «органы риска».

Группа 3 — множественные поражения костей, вовлечение «особых зон» (позвоночного столба, одонтогенных структур). Выделение данных локализаций в отдельную группу продиктовано высоким риском для жизни пациента в случаях прогрессирования заболевания или проведения локальной терапии. Как правило, при поражении «особых зон» необходима системная терапия. Кроме того к группе 3 относятся больные с высоким риском поражения ЦНС в случаях распространения ЛКГ с костей черепа на вещество головного мозга.

Диагностика. Важным в диагностике является морфоиммунологическое исследование пораженной ткани. Цитологически опухолевый субстрат представлен овальными клетками с обильной слабо базофильной цитоплазмой и различными ядрами (складчатыми, дольчатыми), с нежным хроматином и едва заметными ядрышками. Для диагностики ЛКГ важное значение имеют электронная микроскопия и ИГХ. Отличительной чертой клеток Лангерганса является наличие в них гранул Бирбека. Очаг пролиферации при ЛКГ состоит из скопления лангергансовых клеток, макрофагов, реактивных Т-лимфоцитов, многоядерных гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток и гранулоцитов.

Клетки Лангерганса берут свое начало от общего миелоидного предшественника (CD14–, CD11c+, CD1a+CLA+). По мере дифференцировки на клетках остается CD1a и появляются S100 и langerin, которые имеют важное диагностическое значение.

Анамнез: лихорадка, боль, повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение самочувствия, потеря аппетита, диарея, полидипсия, полиурия, рецидивирующий отит, кожная сыпь, уровень активности ребенка, изменение поведения, неврологическая симптоматика.

Физикальное обследование: измерение температуры тела, роста, веса, окружности головы, оценка половой зрелости; кожная сыпь (в том числе кожа головы), пурпура, кровоточивость; желтушность, бледность; гноетечение из ушей; патология области орбит; поражение десен, неба, зубов; опухоль мягких тканей, лимфаденопатия; нарушение дыхания (одышка), раздвигание межреберных промежутков; размеры печени, селезенки, асцит, отеки; исследование неврологического статуса (включая пальцевые вдавления, нарушение черепномозговых нервов, мозжечковую дисфункцию).

Лабораторные и лучевые методы исследования

Обязательный минимум для всех пациентов: гемоглобин и/или гематокрит; ферритин, железо, трансферрин; лейкоциты и формула; тромбоциты; СОЭ; функция почек (включая клиренс креатинина); печеночные ферменты и функциональные тесты (АлАТ, АсАТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, альбумин); коагулограмма (протромбин, протромбиновый ин-

декс, фибриноген); R-графия грудной клетки (прямая и боковая проекции); R-графия скелета (сканирование костей менее чувствительно, чем R-графия скелета у большинства пациентов). По показаниям назначается РКТ и МРТ, а также сцинтиграфия костей скелета с ^{99}Tc.

Дифференциальная диагностика: с другими гистиоцитарными заболеваниями, инфекциями, различной патологией костной и эндокринной систем.

Пример формулировки диагноза: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, локализованный процесс с поражением теменной кости слева, затылочной.

Цель лечения: излечение пациента.

Показания к госпитализации: не абсолютные, возможно лечение в амбулаторных условиях на базе специализированного учреждения.

Лечение. Недостаточные знания патогенеза ЛКГ создают трудности в разработке эффективных программ лечения. Особые сложности возникают при лечении больных с симптомами несахарного диабета и поражением гипофиза, легких, печени и рецидивирующим течением болезни. Гистиоцитарное общество разработало программу лечения детей с учетом клинико-лабораторных данных. Терапия проводится в зависимости от очагов поражения, нарушений функции органов и возраста ребенка.

Немедикаментозное лечение: показаниями к ЛТ являются симптомы компрессии (за счет опухолевой пролиферации) зрительного нерва, спинного и головного мозга — при обязательном проведении КТ и МРТ для топической диагностики; СОД не должна превышать 8–10 Гр.

Медикаментозное лечение: основным методом лечения является ХТ по протоколам DAL-HX-90, LCH I, II и III. Обсуждается вопрос о целесообразности применения иммунокорригирующих препаратов. Появляются сообщения об эффективности кладрибина в терапии ЛКГ у детей. В лечении тяжелых форм ЛКГ, особенно у маленьких детей, может быть применена ВДХТ (бусульфан, этопозид и др.) с последующей трансплантацей костного мозга или стволовых клеток. Однако показания для этого пока не отработаны. Основными препаратами в терапии ЛКГ являются винбластин, 6-меркаптопурин, преднизолон. В протоколе LCH III лечение проводится в зависимости от групп риска, в которые попадает больной. Так, поражение «органов риска» (печени, селезенки, легких или костного мозга) относит больного в первую группу риска; вовлечение других органов (не входящих в «органы риска») — во вторую; а при наличии очагов поражения в 2 и более костях, а также интракраниального распространения ЛКГ и/или специфического поражения позвонков с интраспинальным мягкотканным компонентом — в третью группу риска. При диссеминированном процессе с вовлечением «органов риска» и ЦНС в лечение включают метотрексат в дозе 500 мг/м^2. После оценки ответа на лечение больные продолжают получать поддерживающее лечение от 6 до 12 мес. преднизолоном и винбластином.

Хирургическое лечение: применяется только с диагностической целью (биопсия патологической ткани) или для коррекции осложнений заболевания (ортопедические операции).

Показания к консультации других специалистов: в зависимости от локализации поражения и симптоматики необходимы консультации ортопеда, невропатолога, эндокринолога, оториноларинголога, лучевого терапевта.

Дальнейшее ведение: динамическое наблюдение с периодическим контрольным обследованием в течение 5 лет.

Прогноз заболевания зависит от локализации поражения и от функционального состояния пораженных органов. Локализованные формы имеют лучший прогноз по сравнению с распространенным процессом. Особенно тяжелый прогноз отмечен у детей младшего возраста при наличии диссеминированного процесса с вовлечением многих органов и нарушением их функций.

Гистиоцитарная саркома

Гистиоцитарная саркома представляет собой редкую злокачественную опухоль детского возраста, морфологическим субстратом которой являются зрелые тканевые гистиоциты. В мировой литературе описано всего несколько случаев заболевания у новорожденных и среди детей более старшей возрастной группы.

Этиология гистиоцитарной саркомы не известна, но в ряде случаев заболевание возникает у детей с НХЛ, лейкозами и герминогенными опухолями.

Клиническая картина: отмечается поражение экстранодальных органов (ЖКТ, кожи и мягких тканей), реже гистиоцитарная саркома локализуется в лимфатических узлах. По мере диссеминации опухоли происходит вовлечение многих органов и систем организма. Общие симптомы, такие как лихорадка и снижение массы тела, встречаются часто. Поражение кожи может широко варьировать и быть представлено как единичными уплотнениями, так и множественными опухолевыми узлами, локализующимися на коже конечностей и туловища. При поражении органов ЖКТ в клинической картине возможна кишечная непроходимость. Локализация гистиоцитарной саркомы в костях рентгенологически проявляется литическими очагами костной ткани.

Морфологическая картина: обращает внимание диффузное разрастание мономорфных или полиморфных крупных опухолевых клеток с распространением на синусовые структуры при поражении лимфатического узла и селезенки. Отдельные клетки могут быть круглыми или овальными, с выраженной эозинофильной цитоплазмой, редко с вакуолями. Ядрышки, как правило, крупные, округлые или овальные, но встречаются нуклеолы неправильной формы, эксцентрично расположенные. Ядерный хроматин везикулярный, реже отмечены явления ядерной атипии. Реактивное микроокружение представлено малыми лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нормальными гистиоцитами. Иногда опухолевые клетки располагаются среди воспалительного инфильтрата, который представлен нейтрофилами, что особенно характерно при распространении гистиоцитарной саркомы на органы ЦНС.

Морфологическая картина может быть очень сходной с крупноклеточной лимфомой и только ИГХ-исследование позволяет установить правильный диагноз.

При электронной микроскопии обращает на себя внимание выраженная цитоплазма опухолевых клеток с большим количеством лизосом. Гранулы Бирбека и межклеточные контакты не обнаруживаются.

Иммуногистохимически удается определить гранулярную цитоплазматическую реакцию в опухолевых клетках с CD163 и лизоцимом, тогда как CD168 обнаруживается на мембране и/или в цитоплазме. Характерные для ЛКГ CD1a и langerin отсутствуют. Кроме того, на опухолевых клетках не обнаруживаются маркеры фолликулярных дендритных клеток CD21, CD35, а также миелоидных клеток CD33, CD13 и миелопероксидаза. Реакция с антителом к CD15 может быть слабой. Кроме того, опухолевые клетки позитивны в реакции с CD45, CD45RO, CD4 и HLA-DR. Описаны случаи слабой экспрессии S100.

Специфические цитогенетические аберрации не отмечены.

Лечение: применяются программы терапии ЛКГ, но прогноз, как правило, плохой, что обусловлено быстрой диссеминацией опухоли. Несколько лучшие результаты показаны при использовании циклофосфана, антрациклиновых антибиотиков, кладрибина и ЛТ. При локальных вариантах гистиоцитарной саркомы общая выживаемость детей выше.

Интердигитирующая саркома из дендритных клеток

В мировой литературе описано около 35 случаев этого заболевания у детей. Несколько чаще болеют мальчики.

Клиническая картина: проявления заболевания достаточно вариабельные, характеризуются поражением лимфатических узлов, кожи, мягких тканей, печени и селезенки. Возможна лихорадка, ночная потливость, тошнота.

Морфологическая картина: опухолевый субстрат представлен клетками различной формы (веретенообразные, овальные), с выраженной слабо базофильной цитоплазмой, одним или несколькими ядрами с ячеистым хроматином и четко выраженными ядрышками. Инфильтраты саркомных клеток присутствуют в паракортикальных зонах, формируя очаги. Индекс пролиферативной активности достаточно низкий. Среди инфильтрата встречаются реактивные лимфоциты и плазматические клетки. Морфологическая картина очень сходна с таковой при фолликулярной саркоме из дендритных клеток, и только исследование иммунофенотипа опухолевых клеток позволяет установить правильный диагноз.

Ультрамикроскопически определяются рассеянные лизосомы в опухолевых клетках, но оформленные десмосомы и гранулы Бирбека отсутствуют.

Иммунологически клетки интердигитирующей саркомы из дендритных клеток S100+, vimentin+, fascin+, p53+, лизоцим+/–, CD45+/–, CD68+/–, CD1a–, langerin–. Маркеры фолликулярных дендритных клеток на опухоли не определяются (CD21–, CD23–, CD35–). Отрицательные маркеры Т- и В-клеток, миелопероксидаза, CD30–, CD34–, Ki-67 = 10–20%.

Лечение до конца не разработано. Прогноз плохой при поздних стадиях и генерализации саркомы.

Фолликулярная саркома из дендритных клеток

В мировой литературе описано всего несколько случаев данного заболевания у детей. С одинаковой частотой болеют мальчики и девочки в возрасте 9–11 лет. Этиология фолликулярной саркомы из дендритных клеток до конца не установлена, но в ряде работ сообщается о роли ВЭБ в развитии фолликулярной саркомы из дендритных клеток. При некоторых случаях болезни Кастлемана отмечается пролиферация фолликулярных дендритных клеток.

Клиническая картина: обращает на себя внимание увеличение периферических лимфатических узлов (чаще подчелюстной и шейной областей) с последующим распространением процесса на миндалины, органы ЖКТ, кожу, мягкие ткани, печень, селезенку.

Морфологическая картина: субстратом заболевания являются веретеновидные или овальные фолликулярные дендритные клетки, формирующие очаги и пласты опухолевого роста. Эозинофильная цитоплазма выражена умеренно. Ядра опухолевых клеток вытянутые или овальные с везикулярным или гранулярным нежно-сетчатым хроматином.

Ювенильная ксантогранулема

Ювенильная ксантогранулема представляет собой редкое заболевание, которое поражает детей всех возрастных групп и может сочетаться с нейрофиброматозом 1-го типа, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом и ЛКГ.

Клиническая картина: преобладают варианты заболевания с солитарным очагом поражения на коже (размеры очагов 1–2 мм) головы, шеи, туловища. По мере развития заболевания происходит вовлечение мягких тканей, слизистых оболочек верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем, ЦНС, мозговых оболочек, органа зрения (с развитием клинической картины глаукомы), печени, костной системы, почек, легких, костного мозга, лимфатических узлов, гонад. Возможны врожденные случаи заболевания с множественным поражением и вовлечением плаценты.

Морфологическая картина: клетки ювенильной ксантогранулемы мелкие или средние, реже веретенообразные, с округло-овальными ядрами без борозд. Клетки Тутона чаще встречаются при локализации процесса в коже.

Иммунофенотип опухолевых клеток: CD14+, CD68+, vimentin+, fascin+, CD163, S100–/+, CD1a–, langerin–.

Специфические цитогенетические и молекулярно-биологические маркеры не найдены.

Течение заболевания достаточно доброкачественное. Однако у новорожденных заболевание характеризуется тарпидным течением с неблагоприятным прогнозом. Случаи мультисистемного поражения требуют программ терапии ЛКГ, в ряде случаев эффективен кладрибин.

Глава 10 Опухоли центральной нервной системы

Общие сведения

Код по МКБ-10 — С71.

Опухоли ЦНС бывают первичными, возникающими в ней самой, и вторичными, метастатическими. Первичные опухоли происходят из нейроэпителиальной ткани (астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, папилломы и др.), оболочек, корешков черепных и спинальных нервов (шванномы, нейрофибромы) и оболочек мозга (менингеомы, саркомы оболочек и др.), а также могут происходить из зародышевых клеток (герминомы, тератомы и др.). Отдельно выделяются опухоли турецкого седла — аденомы, карциномы и краниофарингеомы. Наконец, возможно прорастание опухолей из соседних тканей — хордомы и др. Представлено описание наиболее часто встречающихся опухолей головного мозга у детей, а именно — медуллобластом/ПНЭО, эпендимом, глиом, АТРО, карциномы хориоидного сплетения (КХС). В совокупности эти нозологические группы составляют около 70% всех опухолей ЦНС у детей.

Термином «опухоли ЦНС» называют гетерогенную группу различных по гистогенезу и степени злокачественности первичных новообразований ЦНС.

Эпидемиология. Первичные опухоли ЦНС формируют вторую по частоте после лекозов/лимфом группу опухолей в детской онкологии (рис. 10.1). Заболеваемость опухолями ЦНС составляет приблизительно 25 (от 13 до 33 по данным из разных стран) случаев в год на один миллион детского населения в возрасте до 15 лет. По сравнению со взрослым населением у детей пропорционально больше случаев нейроэктодермальных опухолей, эпендимом и доброкачественных астроцитарных глиом, в то время как злокачественные астроцитомы и менингиомы встречаются значительно реже (рис. 10.2).

Классификация опухолей ЦНС. В настоящее время в мире пользуются классификацией опухолей головного мозга, предложенной ВОЗ в 1993 г. (в 4-й модификации 2007 г.), в основе которой лежит тип клеток, из которых состоят опухоли (табл. 10.1). В клинической практике классификацию опухоли проводят патологи на основании гистологического исследования биоптата или удаленной опухоли. Надо отметить, что существуют и другие, менее распространенные, классификации.

Этиология и патогенез. Связь с наследственными факторами выявляется только у 2–4% детей с опухолями ЦНС:

- нейрофиброматоз — глиомы зрительных путей, другие глиомы, менингиомы, шванномы;
- туберозный склероз — глиальные опухоли и эпендимомы;
- синдром вон Хиппель-Линдау (Von Hippel-Lindau) — гемангиобластома мозжечка, феохромоцитома, ретинобластома;
- синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) — астроцитома;
- синдром Горлина (gorlin) — медуллобластома;
- атаксия-телангиэктазия — медуллобластома.

Клиническая картина. Несмотря на то что клинические проявления многих опухолей ЦНС имеют общие неспецифические черты, анатомически можно выделить три основные локализации с типичной клиникой: пинеальная область, супратенториальная и инфратенториальная локализации (включая ствол головного мозга).

Пинеальная область (3–8% интракраниальных опухолей у детей).

Типичные опухоли: герминогенные опухоли, ПНЭО и парапинеальные новообразования (глиомы).

Часто имеется водянка головного мозга вследствие обструкции водопровода мозга.

Синдром Парино (Parinaud) — вследствие давления на средний мозг и намет.

Расширенные зрачки, парез взора вверх, нарушения конвергенции, паралич VI пары черепно-мозговых нервов.

Эндокринопатия — вследствие врастания в III желудочек и давления на гипоталамус.

Повышенное ВЧД: головная боль, рвота (обычно по утрам), тошнота.

Личностные изменения, раздражительность, депрессия.

Нарушение сердечной и респираторной функции, кома (триада Кушинга: брадикардия, артериальная гипертензия, нарушения дыхания).

Супратенториальные опухоли: полушария головного мозга, базальные ганглии, таламус, гипоталамус и хиазма.

Типичные опухоли: супратенториальные глиомы (35% всех опухолей ЦНС), эпендимомы, ПНЭО, глиомы зрительных путей.

Повышенное ВЧД.

Судороги (локальные, продолжительный паралич после судорожного приступа, эпилептический статус в дебюте).

Таблица 10.1. Классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ, 2007 (у детей, с сокращениями)

Нейроэпителиальные опухоли	
1. Астроцитарные опухоли	Астроцитома (фибриллярная, протоплазматическая, гемистоцитарная, пилоидная) Анапластическая астроцитома Плейоморфная ксантоастроцитома Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль Гигантоклеточная глиобластома Глиосаркома Глиоматоз мозга Мультиформная глиобластома
2. Олигодендроглиальные опухоли	Олигодендроглиома Анапластическая олигодендроглиома
3. Эпендимарные опухоли	Миксопапиллярная эпендимома Субэпендимома Эпендимома Анапластическая эпендимома
4. Опухоли хориоидного сплетения	Папиллома Аденома Карцинома
5. Опухоли шишковидной железы	Пинеоцитома Пинеобластома
6. Нейрональные и смешанные нейрально-глиальные опухоли	Ганглиоцитома Ганглиоглиома Анапластическая ганглиоглиома Центральная нейроцитома Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Десмопластическая астроцитома/ганглиоглиома
7. Эмбриональные опухоли	Медуллобластома ПНЭО Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль (АТРО) Медуллоэпителиома
Опухоли из черепно-мозговых и паравертебральных нервов	
Шваннома (неврилеммома, невринома) Нейрофиброма Периневрином Злокачественная опухоль периферических нервов	
Опухоли из клеток оболочек мозга и родственных тканей	
Менингиомы Анапластическая менингиома Папиллярная менингиома Менингиома неклассифицируемая	
Менингиальные саркоматозные опухоли	
Менингиальная саркома Рабдомиосаркома Лейомиосаркома Фибросаркома Хондросаркома Прочие опухоли	

Первичные меланотические опухоли
Злокачественная меланома
Менингеальный меланоматоз
Прочие меланоцитарные опухоли
Первичные опухоли из гемопоэтической ткани
Сосудистые опухоли
Гемангиобластома
Гемангиоперицитома
Эпителиальная гемангиоэндотелиома
Герминогенные опухоли
Герминома
Эмбриональная карцинома
Хориокарцинома
Опухоль из эндодермального синуса
Незрелая тератома
Зрелая тератома
Тератокарцинома
Опухоли турецкого седла
Краниофарингиома
Гранулярно-клеточная опухоль
Питуицитома
Аденома гипофиза

Зрительные нарушения. Зрительный нерв: монокулярная потеря зрения. Хиазмальные опухоли: гемианопсия. Зрачок Маркуса—Ганна: расширение зрачка под действием света (опухоль зрительного нерва или хиазмы).

Нарушения речи.

Гемипарез или гемиплегия, гиперрефлексия, сенсорные нарушения +/–.

Изменения личности (лобные доли).

Диэнцефальный синдром (часто при опухолях гипоталамической области у младенцев).

Инфратенториальные опухоли (мозжечок и ствол мозга).

Симптомы, связанные с опухолями мозжечка: повышенное ВЧД, рвота (обычно по утрам, без тошноты), головная боль, интенционный тремор, расстройство походки (атаксия), неуклюжесть, скандированная речь.

Срединные опухоли (червь мозжечка): атаксия туловища и повышение ВЧД.

Латеральные опухоли (полушария мозжечка): дисметрия и нистагм.

Симптомы, связанные с опухолями ствола: повышенное ВЧД, судороги, эндокринные нарушения, нарушения зрения, головные боли, парезы/параличи, паралич VI пары черепно-мозговых нервов: диплопия, нарушения дыхания.

Диагностика

Инструментальные исследования. Благодаря своей доступности КТ является первым исследованием, выполняемым у детей с подозрением на объемное образование в ЦНС. Срезы делаются до и после внутривенного введения йод-содержащего контрастного вещества. На КТ, в отличие от МРТ, видны кальцинаты. Для более точной оценки распространения опухолевого про-

цесса, планирования терапии и оценки эффекта от проведенного лечения у детей с опухолями ЦНС обычно проводится МРТ.

При МРТ в отличие от КТ лучевая нагрузка минимальна, снимки могут производиться в нескольких плоскостях, нет артефактов от костей. МРТ является более чувствительным методом в выявлении инфильтративных очагов (в первую очередь глиом), которые легко пропустить на КТ.

Контрастирование при МРТ позволяет повысить точность оценки объема и анатомического расположения опухоли (контрастное вещество проникает через поврежденный гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливается в ткани опухоли).

При оценке распространения процесса по спинномозговому субарахноидальному пространству МРТ с контрастным усилением является методом выбора.

МРТ имеет и некоторые отрицательные моменты. Она более чувствительна к двигательным артефактам и требует большего времени для проведения сканирования, чем КТ. Кальцинаты хуже видны на МРТ.

ПЭТ — относительно новый вид обследования у больных с опухолями ЦНС. Проводится с использованием многих агентов, которые отражают метаболизм мозга. Данный метод может быть полезен при дифференциальном диагнозе между остаточной или рецидивной опухолью и лучевым некрозом. С этой же целью могут использоваться магнитно-резонансная спектроскопия и однофотонная эмиссионная томография (SPECT).

Медуллобластомы (рис. 10.3, 10.4). Более гомогенные по сравнению с другими опухолями на МРТ.

Изоинтенсивные на Т2-изображениях. МРТ спинного мозга необходима при первичном обследовании.

Астроцитарные глиомы (рис. 10.5–10.7). В задней черепной ямке обычно развиваются ювенильные пилоидные астроцитомы. В отличие от медуллобластом ювенильные пилоидные астроцитомы с большей вероятностью имеют кистозную структуру и сильнее накапливают контраст.

Ювенильные пилоидные астроцитомы гиперинтенсивные на Т2-изображениях.

В полушариях головного мозга обычно развиваются злокачественные астроцитомы (анапластическая астроцитома) — гетерогенные очаги с нечеткими контурами на МРТ, гиперинтенсивные на Т2-изображениях с очень яркой окружающей зоной отека.

Глиомы ствола (рис. 10.8). При МРТ диффузные глиомы ствола гипоинтенсивные на Т1- и гиперинтенсивные на Т2-изображениях, редко содержат кальцинаты.

Эпендимомы (рис. 10.9).

КТ: гиперинтенсивные, накапливающие контраст, могут содержать кальцинаты и кисты.

МРТ: гетерогенные, изо- или гиперинтенсивные на Т1, гиперинтенсивные на Т2.

При первичном обследовании необходимо проведение МРТ спинного мозга.

ПНЭО (рис. 10.10).

КТ: полушарные образования с кистами, могут содержать кальцинаты.

МРТ: кистозные, четко отграниченные полушарные образования.

При первичном обследовании необходимо проведение МРТ спинного мозга.

Лечение. Цель — достижение полной ремиссии и выздоровления ребенка.

Показания к госпитализации — проведение хирургического, химиолучевого лечения.

Хирургическое лечение — см. разделы по нозологиям.

Лучевая терапия — см. разделы по нозологиям.

Побочные эффекты лучевой терапии. Сомнолентный синдром — возникает на 4–8-й нед., особенно при облучении всего головного мозга.

Лучевой некроз — может развиться через 3 мес. и до 3 лет после облучения. Клинически проявляется очаговой симптоматикой, судорогами.

Поскольку миелинизация головного мозга заканчивается примерно к трем годам жизни ребенка, отдаленные нейропсихологические побочные эффекты ЛТ особенно выражены при ее проведении у детей младше 3 лет.

Снижение интеллекта у выживших больных — результат облучения больших полушарий головного мозга. Умственная отсталость имеет тенденцию нарастать со временем, прошедшим после облучения.

Эндокринные расстройства в отдаленном периоде:

- Дефицит гормона роста.
- Гипотиреоз.

Развитие вторых опухолей.

Химиотерапия опухолей ЦНС. Основные принципы. На проникновение химиопрепаратов в опухоли ЦНС оказывает влияние существование гематоэнцефалического барьера — сосудистого эндотелия с плотными межклеточными соединениями и отсутствием фенестраций, помогающего поддержать гомеостаз в пределах ЦНС и задерживающего крупные гидрофильные молекулы.

Так как большинство противоопухолевых лекарственных препаратов, таких как винкристин, карбоплатин, цисплатин, метотрексат и др., обладают гидрофильными свойствами, гематоэнцефалический барьер представляет серьезное препятствие для их проникновения в ЦНС. Напротив, липофильная природа таких химиопрепаратов, как этопозид, CCNU, BCNU, бусульфан, тиотепа и др., облегчает их проникновение через гематоэнцефалический барьер. Отмечено, что целостность гематоэнцефалического барьера нарушается при росте опухоли и/или метастазов, следствием чего является то, что концентрации многих гидрофильных химиопрепаратов достигают цитотоксических уровней в паренхиме опухолей ЦНС.

В табл. 10.2 указаны концентрации в ликворе по отношению к концентрациям в плазме основных химиопрепаратов, использующихся при лечении опухолей ЦНС.



Рис. 10.1. Распределение 549 первичных больных по нозологическим формам, обратившихся в 2003–2004 гг. в Центр детской онкологии Хьюстона, Техас

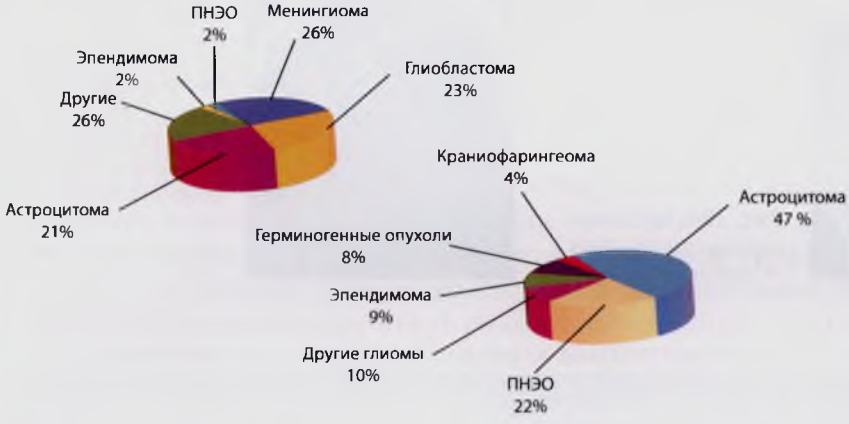


Рис. 10.2. Сравнительная нозологическая структура опухолей центральной нервной системы у взрослых (*вверху*) и детей (*внизу*)

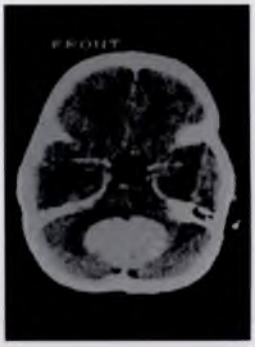


Рис. 10.3. Медуллобластома, КТ

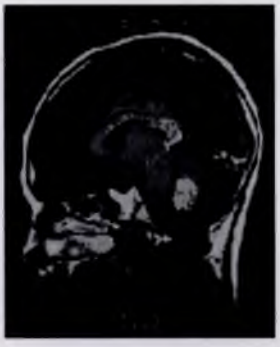


Рис. 10.4. Медуллобластома, МРТ



Рис. 10.5. Анапластическая астроцитома правого полушария, МРТ

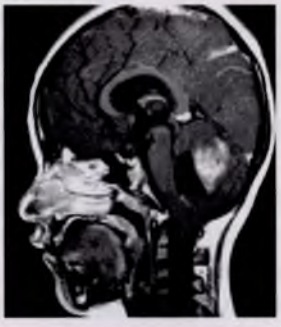


Рис. 10.6. Пилоидная астроцитома мозжечка, МРТ



Рис. 10.7. МРТ. Глиома гипоталамо-хиазмальной области

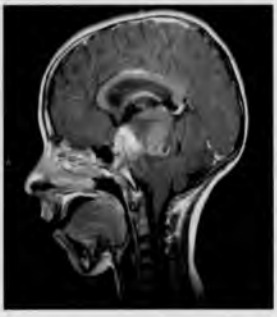


Рис. 10.8. МРТ. Диффузная глиома ствола



Рис. 10.9. МРТ. Эпендимома, сдавливающая III желудочек

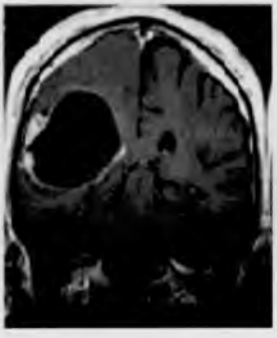


Рис. 10.10. МРТ. Примитивная нейроэктодермальная опухоль правого полушария головного мозга

Таблица 10.2. Концентрация химиопрепаратов в ликворе

Препарат	Спинномозговая жидкость: плазма (%)
Циклофосфамид	50
Ифосфамид	30
Кармустин	> 90
Цисплатин	< 10
Карбоплатин	20–30
Темозоламид	30
Винкристин	5
Этопозид	< 5
Метотрексат	2–3
Иринотекан	15
Бусульфан	130
Тиотепа	100

Необходимо помнить, что непосредственные эффекты ХТ в виде сокращения опухоли не всегда выражаются в улучшении выживаемости.

Доказано, что ХТ улучшает результаты лечения у детей с медуллобластомой и ПНЭО, герминогенными опухолями ЦНС. Однако роль ХТ при таких заболеваниях, как эпендимома, злокачественные глиомы, остается недоказанной.

Побочные отдаленные последствия химиотерапии:

- нарушения слуха — цисплатин;
- бесплодие — циклофосфан;
- вторичные опухоли — этопозид.

Наиболее частые опухоли центральной неврной системы у детей

Медуллобластома/примитивные нейроэктодермальные опухоли

Медуллобластомы — это злокачественные опухоли мозжечка, которые составляют 30–40% всех опухолей задней черепной ямки и 20% всех опухолей головного мозга у детей. Гистологически ПНЭО являются опухолями, схожими с медуллобластомой, однако локализующимися супратенториально, чаще всего в полушариях головного мозга (ПНЭО) и шишковидном теле (пинеобластомы). Медуллобластомы и ПНЭО также являются наиболее часто метастазирующими опухолями головного мозга с частотой субарахноидальных метастазов от 11 до 43% и частотой распространения вне ЦНС до 4%.

Эпидемиология. Медуллобластомы вместе с ПНЭО является наиболее частой злокачественной опухолью ЦНС у детей (30–40%). Заболеваемость составляет 0,5 на 100 000 детей ежегодно. Пик заболеваемости — 7 лет. В соответствии с классификацией ВОЗ 2007 г. Медуллобластомы и ПНЭО входят в одну группу с другими эмбриональными опухолями.

Клиническая картина. Для медуллобластомы характерна та же симптоматика, что и для других опухолей задней черепной ямки. Отличительной особенностью является короткий анамнез заболевания — чаще всего от 3 мес. до полугода. Как правило, заболевание манифестирует головной болью, тошнотой, появлением мозжечковой и стволовой симптоматики, застойными дисками зрительных нервов. Гидроцефалию различной степени выраженности диагностируют в большинстве случаев.

Стадии опухоли. В настоящее время общепринятой считается классификация по Chang (табл. 10.3).

Диагностика (см. разд. 10.1). Типично: 3–5-летний ребенок, начало с атаксии и общемозговых симптомов (опухоли, расположенные по средней линии) или дисметрии и нистагма (латеральная локализация).

Лабораторные и инструментальные исследования. Специфические лабораторные маркеры отсутствуют. Гистологически выделяется 5 гистологических вариантов медуллобластом: три прогностически благоприятных варианта (классический, десмопластический и узловой), и два прогностически неблагоприятных (крупноклеточный и анапластический варианты). Основными методами диагностики являются КТ и МРТ.

Лечение. Лечение больных с медуллобластомами в настоящее время состоит из трех этапов: хирургическое удаление опухоли с восстановлением нормальной ликвороциркуляции, ЛТ и ХТ.

Хирургическое лечение. Комплексную терапию начинают с удаления опухоли.

Шунтирующие операции. У большинства больных с медуллобластомой развивается окклюзионная гидроцефалия. Наилучшим способом ее устранения является удаление опухоли. В случае выраженного гипертензионного синдрома, угрожающего жизни больного, оптимальным решением являет-

Таблица 10.3. Классификация медуллобластом по Chang

T-стадия	
T1	Опухоль менее 3 см в диаметре: в крыше IV желудочка, черве или в гемисфере мозжечка
T2	Опухоль более 3 см в диаметре, поражает одну близлежащую структуру или частично заполняет IV желудочек
T3a	Поражает две прилежащие структуры или IV желудочек с распространением на водопровод мозга или отверстия Можанди/Люшка
T3b	Прорастает дно IV желудочка и заполняет весь IV желудочек
T4	Распространяется далее через водопровод мозга и поражает средний мозг и III желудочек
M-стадия	
M0	Признаков субарахноидальных и гематогенных метастазов нет
M1	Клетки опухоли в ликворе
M2	Метастатические узлы в мозжечке или в субарахноидальном пространстве головного мозга/III желудочке/боковых желудочках
M3	Метастатические узлы в спинальном субарахноидальном пространстве
M4	Метастазы вне ЦНС

ся наложение наружного вентрикулярного дренажа на несколько дней до основной операции. В некоторых клиниках в этих случаях выполняют эндоскопическую перфорацию дна III желудочка. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что шунт (в особенности вентрикулоперитонеальный) способствует распространению опухоли экстракраниально. В послеоперационном периоде шунтирующую систему приходится устанавливать в 10–30% случаев.

Удаление опухоли. Целью операции является как можно более полное удаление опухоли и восстановление нормального оттока ликвора. Совершенствование хирургической техники (использование микроскопа, ультразвукового отсоса), улучшение анестезиологического пособия в значительной степени сказалось на снижении операционной смертности, а также на повышении радикальности оперативного вмешательства. Как правило, первым этапом операции является установка наружного вентрикулярного дренажа, если он не был установлен ранее.

Лучевая терапия. Медуллобластома является относительно радиочувствительной опухолью у детей. Так как у больных с медуллобластомой существует высокий риск диссеминации опухолевых клеток по субарахноидальному пространству, облучение всего краниоспинального пространства является обязательным элементом терапии у детей старше 3 лет. Неполное или неадекватное краниоспинальное облучение, даже в сочетании с ХТ, приводит к повышенному риску рецидивирования.

Наилучший местный эффект и большая продолжительность выживания получена при использовании СОД более 50 Гр. Оптимальная же СОД, подводимая к задней черепной ямке в режиме стандартного фракционирования разовыми очаговыми дозами 1,8 Гр, составляет 54–56 Гр. Что касается радикально удаленных медуллобластом без первичного метастатического распространения (стадия M_0), то в настоящее время считается доказанным, что необходимую дозу «профилактического» облучения на спинной мозг и супратенториальное пространство (краниоспинальное облучение) можно уменьшить с

СОД 36 Гр до 23,4 Гр, если к лечению добавляется адекватная адъювантная ХТ. Относительно распространенных или не полностью резецированных опухолей современное лечение предусматривает краниоспинальное облучение в СОД 36 Гр. При проведении краниоспинального облучения голова и верхний отдел спинного мозга (до уровня C_5-C_7) облучаются с двух боковых противолежащих фигурных полей с экранированием лицевого скелета свинцовыми блоками. Нижняя граница спинального поля проходит по нижнему краю S_2 или по нижнему уровню оболочечного мешка, определяемого при МРТ. У детей младшего возраста можно использовать одно спинальное поле, а у более старших детей необходимо применять два поля с подвижной зоной стыковки полей для уменьшения вероятности недооблучения либо переоблучения указанной области стыковки. Зазор между краниальным и спинальным полями должен быть не более 0,5–1 см. Дополнительное локальное облучение задней черепной ямки осуществляется параллельными боковыми полями либо методиками конформного облучения. Опасность ошибки при выполнении краниоспинального облучения, особенно в зонах стыковки полей, велика и может привести как к развитию необратимых миелитов в случае переоблучения, так и к рецидивам опухоли — при недооблучении.

Лучевое лечение супратенториальных ПНЭО проводится аналогично вышеуказанной методике краниоспинального облучения. Дозы краниоспинального облучения 35–36 Гр с дополнительным прицельным облучением уменьшенными полями до СОД 54–55 Гр.

Химиотерапия. Медуллобластомы и ПНЭО, несомненно, являются чувствительными к ХТ опухолями. Основные химиопрепараты, проявившие активность в исследованиях второй фазы: алкилирующие препараты — CCNU (ломустин), BCNU (кармустин), циклофосфан, цисплатин и карбоплатин. В настоящее время роль адъювантной ХТ в улучшении выживаемости доказана как для больных с М+, так и для больных с локализованными стадиями опухоли.

Наилучшие опубликованные результаты для больных группы стандартного риска — 90% пятилетняя безрецидивная выживаемость. В данной группе больные после операции получали стандартную ЛТ и длительную 48-недельную ХТ с включением цисплатина, ломустина и винкристина.

Использование более интенсивной и менее длительной ХТ после облучения ЦНС (программа SJude Children's Research Hospital, 4 курса с винкристином, цисплатином и высокими дозами циклофосфана с поддержкой ГСК после каждого курса, длительность ХТ — 12 нед.) привело к великолепным результатам, в том числе у больных из группы высокого риска (70% — у больных с остаточными опухолями и/или метастазами).

Показано, что проведение ХТ на первом этапе — перед ЛТ — отрицательно сказывается на отдаленных результатах лечения.

Проведение ХТ у больных из группы стандартного риска позволяет снизить дозу краниоспинального облучения до 23,4 Гр без негативного влияния на выживаемость.

К сожалению, стратегия полного отказа от ЛТ или переноса ее проведения на более поздние сроки с помощью длительной ХТ после удаления опухоли, проводившаяся в последние 20 лет у детей младшей возрастной группы, не привела к удовлетворительным результатам. Выживаемость после большинства подобных программ значительно уступает таковой при проведении ЛТ и ХТ. Программа немецкой группы детских онкологов (GPOH), одним из компонентов которой являются многократные внутрижелудочковые введения метотрексата, привела к неплохим результатам (табл. 10.4), однако у большинства детей отмечалось развитие лейкоэнцефалопатии в поздние сроки после терапии.

Прогноз. В прогностическом отношении больные с медуллобластомой могут быть разделены на 2 группы: стандартного риска и высокого риска.

Благоприятный прогноз (стандартный риск): возраст старше 3 лет, стадия M_0, остаточная опухоль менее 1,5 см^2.

Неблагоприятный прогноз (высокий риск): возраст младше 3 лет, стадия M+, остаточная опухоль более 1,5 см^2.

Эпендимомы

Эпендимомы — это злокачественные опухоли из нейроэпителиальной выстилки желудочков головного мозга или центрального канала спинного мозга, которые чаще всего встречаются у детей младше 5 лет и распространяются, в основном, путем локальной инвазии.

Эпидемиология. Эпендимома занимает третье по частоте место среди опухолей головного мозга у детей (6–12% от всех детских опухолей ЦНС). В соответствии с классификацией ВОЗ эпендимомы входят в группу нейроэпителиальных опухолей и подразделяются на собственно эпендимому, анапластическую эпендимому и миксопапиллярную эпендимому.

Этиология и патогенез. Клиническая картина. Диагностика. См. разд. «Общие сведения».

Лабораторные и инструментальные исследования. Специфические лабораторные маркеры отсутствуют. Гистологически у детей, в основном, встречаются эпендимомы II степени злокачественности (табл. 10.5). Характерно наличие кальцинатов, периваскулярных псевдорозеток и эпендимальных розеток. При проведении ИГХ-исследования опухолевые клетки дают позитивную реакцию при окраске антителами к GFAP, белку S100 и виментину.

Таблица 10.5. Классификация эпендимальных опухолей по ВОЗ, 2007

Степень	Название
I	Миксопапиллярная эпендимома
I	Субэпендимома
II	Эпендимома
III	Анапластическая эпендимома

Лечение. Краеугольным камнем терапии эпендимом является хирургическое удаление опухоли. ЛТ достоверно увеличивает выживаемость и явля-

ется единственным эффективным методом адъювантного лечения, который позволил увеличить бессобытийную и общую выживаемость пациентов. ХТ имеет вспомогательное значение, к тому же ее роль в улучшении выживаемости (особенно у больных с полностью удаленной опухолью) до сих пор не ясна.

Хирургическое лечение. Большинство принципов хирургического удаления опухоли, описанных ниже, может быть применено и к хирургии эпендимом задней черепной ямки.

Шунтирующие операции. У многих детей с эпендимомой имеется повышенное ВЧД за счет окклюзионной гидроцефалии. Наилучшим способом ее устранения является удаление опухоли. Терапия повышенного ВЧД зависит от индивидуальных особенностей каждого больного: в некоторых случаях удается достичь улучшения назначением дексаметазона, в других, когда развивается выраженный гипертензионный синдром, требуется наложение наружного вентрикулярного дренажа, эндоскопическая перфорация дна третьего желудочка или комбинация этих методик.

Удаление опухоли. Целью операции является как можно более полное удаление опухоли. Риск возникновения транзиторных или необратимых неврологических осложнений при проведении агрессивного хирургического удаления опухоли может лимитировать полноту резекции. Локализация опухоли и ее распространенность также могут повлиять на полноту резекции: вероятность полной резекции супратенториальных эпендимом выше по сравнению с опухолями задней черепной ямки. На послеоперационных МРТ/КТ выявляют признаки остаточной опухоли приблизительно в 50% случаев при эпендимомах задней черепной ямки по сравнению с 30% — при полушарных локализациях.

Повторные операции. В связи с доказанным влиянием полноты удаления опухоли на выживаемость некоторые нейрохирурги и онкологи рекомендуют повторные операции в случаях, когда послеоперационные МРТ/КТ демонстрируют наличие остаточной опухоли. Имеются сообщения о том, что проведение ХТ перед повторным вмешательством улучшает резектабельность, и сами повторные операции не ведут к дополнительным послеоперационным осложнениям. Так, в современном протоколе (ACNS0121) лечения локализованных эпендимом Children's Oncology Group (COG, USA) плановые повторные операции проводятся у всех больных с рентгенологическими признаками остаточной опухоли после проведения первичной операции и двух курсов ХТ.

Лучевая терапия. Многие клинические исследования продемонстрировали улучшение выживаемости после проведения послеоперационной ЛТ, однако большинство этих исследований являются нерандомизированными, и противоречия в отношении необходимости проведения, объема и доз ЛТ остаются до сих пор. Практически послеоперационное облучение почти всегда проводится при первичном лечении эпендимом, за исключением детей самого младшего возраста. Наилучшие показатели выживаемости при всех внутричерепных эпендимомах достигнуты при дозах более 45 Гр, но установлено, что величина дозы не является независимым фактором прогноза. Выбор

Таблица 10.4. Результаты исследований послеоперационной химиотерапии у детей младше 3 лет

Исследование	Режим химиотерапии	5-летняя безрецидивная выживаемость по стадиям
Baby POG 8633/8634 2 & 3	VCR/CPM, CDDP/VP-16	МБ — 32% ПНЭО — 19%
SFOP, $n = 79$, возраст 0–5 лет	CARBO/PROCARB, VP-16/CDDP, VCR/CPM	M0 — 29%, но остаточная опухоль и M0 — 6% или M+ — 13% все стадии — 22%
GPOG, $n = 43$, возраст 0–3 года	VCR/CPM, VCR/MTX, CARBO/VP-16 + I/Ventr MTX × 36 введений	M0 — 68%, но остаточная опухоль и M0 — 50% или M+ — 33%, все стадии — 58%
Head Start I & II, $n = 20$, возраст 0–3 года	VCR/CPM/VP-16/CDDP + высокие дозы THIOTEPA/CARBO	МБM0 — 52%, ПНЭО — 39%, M+ — 49% (3 года)

VCR — винкристин; CPM — циклофосфан; CDDP — цисплатин; VP-16 — этопозид; CARBO — карбоплатин; PROCARB — прокарбазин; MTX — метотрексат; I/Ventr MTX — внутрижелудочковый метотрексат; THIOTEPA — тиотепа.

объема облучения при эпендимомах является сложным и неоднозначным вопросом, тем не менее в последнее время отмечается тенденция к его уменьшению. Подавляющее большинство рецидивов эпендимомы развивается локально, субарахноидальные метастазы развиваются обычно в поздние сроки у терминальных больных. Появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что краниоспинальное облучение у больных с локализованной эпендимомой не приводит к улучшению выживаемости и не предотвращает метастатическое распространение опухоли. В настоящее время большинство терапевтических протоколов включает только локальное послеоперационное облучение. Стандартом является подведение ЛТ в СОД 54 Гр.

Химиотерапия. В настоящее время не существует убедительных доказательств того, что ХТ улучшает выживаемость больных с эпендимомой. Непосредственная эффективность различных химиопрепаратов в монорежиме при проведении испытаний II фазы оставляет желать лучшего. Наилучшую активность продемонстрировали цисплатин и карбоплатин, при использовании которых сокращение опухоли наблюдали в 40% случаев. Имеются сообщения об эффективности этопозида в режиме длительного (21 день) ежедневного приема внутрь низких (50 мг/м^2) доз препарата.

Комбинации химиопрепаратов. Опубликованные схемы ПХТ, использовавшиеся у больных с эпендимомой, включали такие препараты, как винкристин, карбоплатин/цисплатин, циклофосфан, ифосфамид, ломустин, прокарбазин и этопозид. Ни одна из использовавшихся комбинаций не привела к достоверному улучшению выживаемости детей с эпендимомой. Отсутствие доказанной эффективности ХТ ставит под сомнение концепцию использования послеоперационной ХТ с целью отказа от ЛТ у детей младшего возраста. В табл. 10.6 приведены результаты основных подобных протоколов (выделено исследование госпиталя SJude, где использовалась только конформная ЛТ). Наилуч-

шие результаты — 5-летняя 42% безрецидивная выживаемость без проведения ЛТ — уступают результатам, полученным после проведения только локальной конформной ЛТ (исследование SJCRH). Результаты применения интенсивной терапии и ВДХТ (Head Start) оказались крайне неудачными. Исследователи из SJude Children's Research Hospital (SJCRH) также показали, что конформная ЛТ на область первичной опухоли не приводит к снижению интеллекта и другим нейрокогнитивным побочным эффектам. В результате текущий протокол Children's Oncology Group (USA) включает проведение только локальной конформной ЛТ у детей старше 12 мес. с полностью удаленной эпендимомой.

Таблица 10.6. Результаты клинических исследований послеоперационной химиотерапии у детей младшего возраста

Исследование	Режим терапии	Безрецидивная выживаемость, годы
Baby POG 2 & 3 (1998)	VCR/CPM, CDDP/VP-16	27% (5 лет)
SFOP, *n* = 73 (2001)	CARBO/PROCARB, VP-16/CDDP, VCR/CPM	22% (4 года)
SJCRH, *n* = 43 (2004)	Только локальная конформная ЛТ	69% (3 года)
Head Start 1 & 2, *n* = 29 (2007)	VCR/CPM/VP-16/CDDP + HD THIO/VP-16/CARBO	12% (5 лет)
UKCCSG/SIOP, *n* = 89 (2007)	VCR/CARBO, VCR/MTX, VCR/CPM, CDDP	42% (5 лет)

VCR — винкристин; CPM — циклофосфан; CDDP — цисплатин; VP-16 — этопозид; CARBO — карбоплатин; PROCARB — прокарбазин; MTX — метотрексат.

Прогноз. Прогностическое значение имеют следующие факторы.

Полнота хирургического удаления опухоли является главным прогностическим фактором при эпендимоме.

Наличие метастазов при первичной диагностике. В целом, частота лептоменингеального распространения у первичных больных варьирует от 5 до 18%.

Неблагоприятный прогноз (высокий риск): возраст младше 3 лет, стадия M+, остаточная опухоль более 1,5 см².

Доброкачественные астроцитарные глиомы

Глиомы — опухоли ЦНС, происходящие из клеток глиального ростка. Хотя формально эпендимомы тоже попадают в эту категорию, практически термин «глиомы» используется взаимозаменяемо с «астроцитомами» и обозначает гетерогенную группу опухолей разной степени злокачественности, происходящих из астроцитов и олигодендроцитов.

Эпидемиология. Астроцитарные глиомы являются наиболее частыми опухолями ЦНС у детей, в основном, за счет доброкачественных глиом (low-grade или глиом низкой степени злокачественности), которые составляют приблизительно одну треть всех детских опухолей ЦНС. Злокачественные глиомы (high-grade или глиомы высокой степени злокачественности) встречаются реже и составляют 7–11% всех злокачественных опухолей ЦНС у детей. Согласно классификации ВОЗ наиболее частый гистологический вариант — ювенильная пилоидная астроцитома — I степени злокачественности

(рис. 10.11). Следующий по частоте вариант — фибриллярная астроцитома — II степени злокачественности, имеет тенденцию к более инфильтративному росту. Мономорфный пиломиксоидный вариант, ассоциированный с менее благоприятным прогнозом, был недавно описан у детей младшего возраста.



Рис. 10.11. Пилоидная астроцитома мозжечка, КТ

Этиология и патогенез. См. разд. «Общие сведения».

Клиника. Клиническая картина зависит от локализации опухоли. По данным SJCRH, доброкачественные астроцитарные глиомы у детей локализуются в полушариях головного мозга (в 20% случаев), полушариях мозжечка (35%), гипоталамусе (12%), таламусе (12%), стволе мозга (12%), спинном мозге (4%) и в зрительных нервах/хиазме (3%). Опухоли задней черепной ямки манифестируют симптомами повышенного ВЧД вследствие окклюзионной гидроцефалии: застойные диски зрительных нервов, головная боль, утренняя рвота и атаксия. Опухоли хиазмы или гипоталамуса могут манифестировать нарушениями зрения (выпадение полей и/или потеря остроты зрения). Также см. разд. «Общие сведения».

Диагностика. См. разд. «Общие сведения».

Лабораторные исследования. Специфические лабораторные маркеры отсутствуют.

Инструментальные исследования. См. разд. «Общие сведения».

Лечение. Доброкачественные глиомы крайне редко метастазируют в пределах ЦНС. Риск злокачественного перерождения у детей очень невелик. Хирургическое удаление опухоли является основным методом лечения астроцитарных глиом полушарий головного мозга и мозжечка. ЛТ и ХТ используются в случае рецидивов или прогрессирования заболевания.

Хирургическое лечение. Общая пятилетняя выживаемость после радикального удаления доброкачественных астроцитом мозжечка достигает 90–100%. Безрецидивная выживаемость несколько хуже, составляет 40–50% к 10 годам. Полное удаление опухоли обычно невозможно в случае глиом зрительных путей и гипоталамуса. В этих случаях показаниями к хирургическому вмешательству служат необходимость уменьшения массы опухоли для облегчения симптомов, необходимость устранения обструкции на уровне отверстия Монро или необходимость биопсии опухоли.

Лучевая терапия. Роль ЛТ при глиомах низкой степени злокачественности остается под вопросом. Показано улучшение 10-летней выживаемости для больных с дифференцированными астроцитомами, которым после частичного удаления проводилось облучение (35%), в сравнении только с хирургическим лечением (11%). Высокоэффективно использование ЛТ и при

ювенильных пилоидных астроцитомах — около 70% детей выживают более 10 лет. Объем мишени при глиомах низкой степени злокачественности должен соответствовать размеру опухоли. При ювенильных пилоидных астроцитомах и обычных астроцитомах 95%-изодоза проходит в 1,5–2 см от краев опухоли. При центрально и в большинстве периферийно расположенных опухолях полушарий предпочтение отдается многопольной методике с использованием клиновидных фильтров для того, чтобы ограничить объем, подвергающийся облучению высокой дозой. При диффузно-инфильтрирующих или плохо ограниченных астроцитомах от краев опухоли отступают на 2–3 см. У детей до двух лет СОД составляет 45–50 Гр, с 2 до 5 лет — 50–55 Гр, а в более старшем возрасте — 54–55 Гр фракциями 1,8 Гр.

Химиотерапия. Большинство клинических исследований ХТ проводилось у больных с глиомами зрительных путей. Комбинация винкристина и карбоплатина принята в качестве «золотого стандарта» во многих европейских, российских и североамериканских программах. Существуют различные подходы к схеме ХТ: фракционированное введение карбоплатина по 175 мг/м² еженедельно либо ежемесячное введение по 560 мг/м². Развитие аллергических реакций на карбоплатин отмечено чаще при ежемесячной схеме введения. Объективное сокращение опухоли наблюдается у 42–56% больных. Проведение ХТ позволяет отдалить использование ЛТ у 50–60% больных детей.

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль

АТРО — относительно недавно появившаяся нозология, впервые описана в 1987 г. До выделения в отдельную нозологию эта опухоль описывалась как медуллобластома, ПНЭО, эпендимома или КХС. Только в 1993 г. ВОЗ начала классифицировать ее как эмбриональную опухоль.

Эпидемиология. АТРО преимущественно встречается у детей младше трех лет. Среди них она составляет около 15% от всех злокачественных опухолей.

Клиническая картина АТРО неспецифична. Набор симптомов зависит от локализации опухоли.

Диагностика АТРО трудна. МРТ-картина неспецифична, характеризуется гетерогенным накоплением контрастного вещества, высокой интенсивностью сигнала при исследовании в режиме FLAIR. По картине на МРТ АТРО может быть сходна с ПНЭО ЦНС, что затрудняет дифференциальную диагностику этих нозологий. Диссеминация опухоли по спинному мозгу встречается у 24% пациентов. Большое место в диагностике этой опухоли занимает ИГХ-исследование. Отсутствие окрашивания INI1 позволяет дифференцировать АТРО от других опухолей, однако в редких случаях встречаются АТРО без мутации 22q11, которые окрашиваются INI1.

Лечение. Долгое время не было специальных клинических исследований, посвященных АТРО, но в последние несколько лет в Западной Европе и

США началась целая серия исследований по лечению этого заболевания. В настоящее время проводятся три крупных исследования (два — в США и одно — в Германии), которые будут завершены в ближайшие пять лет. Опубликованы данные лишь одного исследования из клиники Дана-Фарбер, в котором использовалась стратегия лечения сарком мягких тканей с применением антрациклинов и интратекальной ХТ, а также облучения нервной системы (краниоспинальное или локальное облучение). Получены хорошие результаты, но только в группе больных с полностью удаленной опухолью без метастазов (2-летняя бессобытийная выживаемость составила 52%). Другой подход к лечению выбрали исследователи из группы COG и Head Start — эскалация доз химиопрепаратов и ТПСК крови. В исследовании Head Start есть длительно живущие пациенты, но только те, кому удалось выполнить полную резекцию опухоли и не было метастазов. Больные из высокой группы риска (с наличием метастазов и/или не полностью удаленной опухолью) должны, по возможности, входить в исследования новых препаратов, так как современными средствами добиться излечения у них очень проблематично.

Прогноз при АТРО крайне неблагоприятный: пациенты с неполностью удаленной опухолью и метастазами редко живут более года от постановки диагноза. Пациенты с полностью удаленной опухолью без метастазов имеют неплохой шанс на выздоровление — около 40%.

Карцинома паутинного сплетения

Карцинома паутинного сплетения (КХС) состоит из эпителия паутинного сплетения. Как правило, эти опухоли растут внутри желудочков. Среди опухолей паутинного сплетения выделяют карциному и папиллому.

Эпидемиология. Среди детей опухоли паутинного сплетения встречаются чаще, чем у взрослых и составляют 1–4% детских опухолей мозга, а среди опухолей головного мозга у детей первого года жизни — 10–20%.

Клиническая картина. Типичным проявлением КХС является картина обструкции оттока ликвора и повышения ВЧД. Нарастание гидроцефалии также обусловлено гиперсекрецией ликвора с нарушением резорбции. У маленьких детей это может быть выбухание родничков, задержка развития, увеличение окружности головы, страбизм; у детей более старшего возраста может быть головная боль, рвота, судороги, очаговая симптоматика, сонливость, изменения поведения.

Диагностика. На МРТ обычно визуализируется гиперинтенсивный очаг, хорошо накапливающий контраст и располагающийся, как правило, в желудочке мозга. Данная картина сопровождается гидроцефалией и иногда кровоизлияниями. КХС может метастазировать по ликворопроводящим путям.

Папиллома паутинного сплетения характеризуется I стадией злокачественности по классификации ВОЗ. Отличие папилломы от обычной ткани паутинного сплетения заключается в удлиненной форме эпителиальных клеток и их некоторой скученности. При папилломе отсутствуют инвазия ткани

мозга и некрозы. Иногда папиллома имеет некоторые признаки злокачественности (единичные некрозы и митозы) и тогда она называется «атипичная папиллома паутинного сплетения», однако четких критериев этого диагноза нет. КХС характеризуется четкими признаками злокачественности: клеточным полиморфизмом, большим количеством митозов (более пяти в 10 полях зрения при большом увеличении), некрозами. Как правило, присутствует инвазия ткани мозга. Нормальная папиллярная структура сплетения стирается, отмечается высокая пролиферативная активность клеток (Ki67 в среднем, 13% при КХС и 1,9% при папилломе хориоидного сплетения). Имеются единичные наблюдения о перерождении папилломы в КХС, но это крайне редкое явление. Паутинное сплетение могут затрагивать целый ряд других патологий, которые необходимо дифференцировать с КХС и папилломой хориоидного сплетения. Встречается гипертрофия ворсин хориоидного сплетения, вызывающая доброкачественную пролиферацию хориоидного сплетения в боковых желудочках, однако микроскопически сплетение выглядит нормально и пролиферативные индексы низкие (KI67). С КХС надо иногда дифференцировать эпендимому, особенно папиллярный вариант, который в отличие от КХС характеризуется эпендимальными и псевдоваскулярными розетками. Папиллярная гемангиома (III степень злокачественности по ВОЗ) — редкая опухоль, но может затрагивать паутинное сплетение, особенно у детей. Также в паутинном сплетении может образовываться АТРО, морфология которой может напоминать КХС. В этом случае помогает окраска на INI1, позволяющая дифференцировать эти две опухоли. Метастазы солидных опухолей в паутинное сплетение встречаются в крайне редких случаях (0,14% всех метастазов в головном мозге) и наиболее часто встречаются у взрослых при почечно-клеточном раке. Иммуногистохимически КХС характеризуется положительной окраской на цитокератины; окраска другими маркерами очень непостоянная, среди наиболее стабильных маркеров можно выделить виментин, S100, иногда CEA и GFAP. В целом, ИГХ-исследование при КХС не обладает достаточной специфичностью и редко может помочь в дифференциальной диагностике этой опухоли. Опубликовано исследование, в котором образцы КХС были проанализированы при помощи микрочипов, в результате чего было выделено несколько генов, экспрессирующихся избирательно в КХС и папилломе хориоидного сплетения: антитела к станнинокальцину.

Лечение. По причине своей редкости серьезные рандомизированные исследования терапии этого заболевания отсутствуют, и современные рекомендации базируются на небольших исследованиях. Выяснено, что более чем в ⅔ случаев опухоли метастазируют по ликворопроводящим путям. Наиболее важным прогностическим фактором является полнота хирургического удаления, которая, впрочем, достигается не более, чем в половине случаев. Удаление КХС сложно из-за повышенного риска неконтролируемого обширного одномоментного кровотечения из стромы, восполнить которую у маленьких детей очень сложно. Известны попытки использования предоперационной ХТ с целью уменьшения васкуляризации опухоли, однако они не стали стан-

дартным подходом. Послеоперационная ХТ, по некоторым данным, уменьшает частоту рецидивов. Проведенный мета-анализ показал, что одним из наиболее эффективных препаратов при КХС является этопозид, который должен быть включен во все схемы ХТ, применяемые при данной опухоли. Несмотря на то, что в исследованиях показана польза ЛТ, она часто не может быть применена вследствие маленького возраста пациентов, хотя и является стандартом лечения взрослых больных. При неполном удалении опухоли повторная операция может быть эффективна. Стандартной терапии рецидивов не существует.

Прогноз. КХС — быстро растущая опухоль, и пятилетняя выживаемость обычно не превышает 40%. Прогноз заболевания зависит от радикальности удаления опухоли и наличия метастазов на этапе первичной диагностики.

Глава 11 Ретинобластома

Ретинобластома — опухоль нейроэпителиального происхождения, которая может располагаться в разных слоях сетчатки глаза.

Код по МКБ-10 — С69.2.

Эпидемиология. Ретинобластома — интраокулярная злокачественная опухоль, которая может наблюдаться в любом возрасте, но чаще выявляется у детей в возрасте до 2 лет. В результате злокачественной трансформации эмбриональной ретины опухоль возникает у 1 на 15 000–30 000 новорожденных. Среди всех злокачественных опухолей у детей на ретинобластому приходится около 3% случаев. Является истинно детской опухолью. Двусторонняя ретинобластома выявляется в 20–30% случаев. Различают 3 гистологических вида ретинобластомы: дифференцированную, недифференцированную и смешанную ретинобластому. Методом косвенной стандартизации рассчитано ожидаемое количество случаев ретинобластомы в России в год. Среди детей в возрасте от 0 до14 лет предполагается 93 заболевания ретинобластомой, при этом преобладающее количество случаев ретинобластомы наблюдается в возрасте от 0 до 4 лет. Заболевание достаточно редкое, чаще всего врачи первичного звена за всю свою практическую деятельность могут встретить 1–2 случая ретинобластомы.

Профилактика.

1. Профилактические осмотры всех детей на первом году жизни (1–3–6–12 мес. и далее не реже 1 раза в год).
2. Генетический консилиум (молекулярный генетический анализ) в семьях, где есть случаи больных ретинобластомой.

3. Динамический контроль в группе риска по заболеванию ретинобластомой (дети, рожденные от лиц, вылечившихся от ретинобластомы). Эта группа детей требует системного контроля в течение первых 4 лет. Осмотр глазного дна при расширенном зрачке проводится на первом году жизни каждые 2 мес.
4. Популяризация сведений о ретинобластоме (научно-популярная литература, привлечение средств массовой информации, в том числе телевидения, Интернета).
5. Незамедлительное обращение к офтальмологу, если имеется: сосудистая инъекция и «покраснение» глаза, изменение цвета и формы зрачка, цвета радужной оболочки, глаз увеличился в размере, любое смещение глазного яблока или косоглазие. При малейшем подозрении врача на опухолевую природу заболевания необходима консультация офтальмоонколога профильного учреждения.
5. Повышение онкологической настороженности у офтальмологов к детям с возможными «заболеваниями-масками», которыми чаще всего являются увеиты различной этиологии, катаракта, ретинит Коатса и отслойка сетчатки; повышение квалификации врачей: выездные семинары, лекции на офтальмологических обществах и т. д.

Клиническая классификация ретинобластомы TNM (2004 г.). Данная система стадирования ретинобластомы учитывает не только внутриглазное распространение, но и позволяет оценить экстраокулярное распространение опухолевого процесса (регионарное и отдаленное метастазирование). Детализация интраокулярного распространения является главным отличием от предшествующей классификации 1997 г. На наш взгляд, в дальнейшем это может сыграть положительную роль в индивидуальном подходе к лечению ретинобластомы.

T — первичная опухоль.

T_x — оценка первичной опухоли невозможна.

T_0 — первичная опухоль не обнаружена.

T_1 — опухоль, ограниченная сетчаткой без поражения стекловидного тела. Отслойка сетчатки не превышает 5 мм: T_{1a} — наибольшая толщина опухоли до 3 мм, причем все очаги расположены не ближе 1,5 мм от диска зрительного нерва или центральной ямки; T_{1b} — опухоль в пределах сетчатки, вне зависимости от локализации или размеров, вплоть до ½ объема глаза, обсеменения стекловидного тела нет. Отслойка сетчатки не превышает 5 мм.

T_2 — опухоль, распространяющаяся на соседние ткани или пространства (в стекловидное тело и субретинально); T_{2a} — опухоль минимально распространяется на соседние ткани и пространства (в стекловидное тело и субретинально), в которых отсутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы), но имеются кальцинаты; опухоль может выполнять до ⅔ объема глаза; T_{2b} — опухоль значительно распространяется на соседние ткани и пространства (в стекловидное тело и субретинально),

в которых присутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы), возможна полная отслойка сетчатки, опухоль может выполнять до ⅔ объема глаза; T_{2c} — опухоль заполняет более ⅔ глаза, либо вероятность восстановления зрения отсутствует: глаукома, обусловленная опухолью; поражение переднего отдела глаза; поражение цилиарного тела; гифема; гемофтальм; контакт опухоли с задней капсулой хрусталика; орбитальный целлюлит (выраженный некроз опухоли).

T_3 — опухоль поражает зрительный нерв и/или его оболочки.

T_4 — опухоль распространяется за пределы глаза.

Критерий N (регионарные лимфатические узлы):

N_x — отсутствие минимальных требований для оценки регионарных лимфатических узлов;

N_0 — регионарные лимфатические узлы не поражены;

N_1 — вовлечены регионарные лимфатические узлы.

Критерий M (отдаленные метастазы):

M_x — отсутствие минимальных требований для оценки отдаленных метастазов;

M_0 — отсутствие отдаленных метастазов;

M_1 — наличие отдаленных метастазов.

Патоморфологическая классификация pT:

$_pT_x$ — оценка первичной опухоли невозможна;

$_pT_0$ — первичная опухоль не обнаружена;

$_pT_1$ — опухоль, ограниченная в пределах сетчатки, стекловидного тела и субретинального пространства; поражение зрительного нерва и сосудистой оболочки отсутствует;

$_pT_2$ — отмечается минимальное поражение зрительного нерва и/или его оболочек;

$_pT_{2a}$ — опухоль распространяется по зрительному нерву до решетчатой пластинки, без проникновения сквозь нее;

$_pT_{2b}$ — отмечается очаговое поражение сосудистой оболочки;

$_pT_{2c}$ — опухоль распространяется по зрительному нерву вплоть до решетчатой пластинки без проникновения сквозь нее, сочетается с очаговым поражением сосудистой оболочки;

$_pT_3$ — отмечается значительное поражение зрительного нерва и/или его оболочек;

$_pT_{3a}$ — опухоль распространяется по зрительному нерву за решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции;

$_pT_{3b}$ — отмечается обширное поражение сосудистой оболочки;

$_pT_{3c}$ — опухоль распространяется по зрительному нерву за решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции, сочетается с обширным поражением сосудистой оболочки;

$_{p}T_{4}$ — опухоль распространяется за пределы глаза: поражение зрительного нерва, включая линию резекции; поражение орбиты; в пределах орбиты с распространением опухоли кпереди и кзади; поражение головного мозга; поражение субарахноидального пространства; поражение верхушки орбиты; поражение зрительного нерва до хиазмы; поражение за пределами хиазмы.

Критерий pN:

pNo — регионарные лимфатические узлы не поражены;

pN1 —регионарные лимфатические узлы поражены.

Критерий pM:

pM_{0} — без отдаленных метастазов;

pM1 — имеются отдаленные метастазы.

Система классификации интраокулярной ретинобластомы. Новая система классификации (ABC) основана на определении возможности сохранения глаза при использовании современных терапевтических подходов.

Группа А. Маленькие интраретинальные опухоли, не распространяющиеся на центральную ямку сетчатки и диск зрительного нерва:

- все опухоли размером до 3 мм (в наибольшем измерении), ограниченные сетчаткой;
- все опухоли, расположенные минимум в 3 мм от центральной ямки и минимум в 1,5 мм от диска зрительного нерва.

Группа В. Все остальные отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой:

- все опухоли, ограниченные сетчаткой, но не вошедшие в группу А;
- наличие связанной с опухолью жидкости в субретинальном пространстве, менее чем в 3 мм от опухоли, отсутствие субретинальных отсевов опухоли.

Группа С. Отдельные локализованные опухоли с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:

- отдельно лежащие (дискретные) опухоли;
- наличие жидкости в субретинальном пространстве, наблюдавшейся ранее или имеющейся на данный момент, занимающей до ¼ площади сетчатки, без признаков обсеменения;
- возможно наличие прилежащего к опухолевым очагам обсеменения стекловидного тела;
- местное субретинальное обсеменение менее чем в 3 мм (2ДД) от очага опухоли.

Группа D. Диффузно распространенная опухоль со значительным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:

- массивная(-ые) или диффузно распространенная(-ые) опухоль(-ли);
- наличие жидкости в субретинальном пространстве, наблюдавшейся ранее или имеющейся на данный момент, вплоть до полной отслойки сетчатки, без признаков обсеменения;

- диффузное или массивное обсеменение стекловидного тела в виде «грязных» отсевов или аваскулярных опухолевых масс;
- диффузное обсеменение субретинального пространства, включая субретинальные бляшки или опухолевые узелки.

Группа Е. Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза:

- опухоль, прилежащая к хрусталику;
- опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний отрезок глазного яблока;
- диффузная инфильтративная ретинобластома;
- неоваскулярная глаукома;
- гифема, гемофтальм;
- некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты;
- фтизис глазного яблока.

Каждый глаз должен быть оценен отдельно и выбрана соответствующая адекватная тактика лечения. Уточнение стадии ретинобластомы чрезвычайно важно, так как она определяет тактику последующего лечения больного ребенка.

Этиология, патогенез. Ретинобластома существует в наследственной и ненаследственной формах. Наследственная, или семейная, форма ретинобластомы — результат мутации половых клеток родителей. Ненаследственная форма опухоли возникает при мутации соматической клетки в сетчатке глаза. Практически 90% случаев ретинобластомы спорадические, и только 10–12% случаев ретинобластомы составляют семейные формы. Односторонние ретинобластомы чаще развиваются в результате мутаций в соматической клетке, только 10–20% из них могут иметь причиной генетическую мутацию. Среди двусторонних спорадических случаев число мутаций в половых клетках родителей достигает 50% и более. Двусторонние спорадические случаи всегда наследуемые, поэтому каждый выживший ребенок, рожденный от родителей, излеченных от ретинобластомы, в последующем будет иметь 50% риск этого заболевания.

Согласно теории Кнудсона необходимы 2 мутации для перехода клетки в ретинобластому. Первая мутация (половая) происходит до образования зиготы и присутствует в каждой клетке ретины, в то время как вторая происходит в соматической клетке ретины.

Половая мутация у пораженного родителя или же соматическая — у пациентов с мутацией, произошедшей в половой клетке, образуют множественные опухоли в одном или обоих глазах. Образование опухоли происходит быстрее, чем у тех, которые не являются носителями гена, мутировавшего в половой клетке. Носители гена ретинобластомы преимущественно образуют билатеральные опухоли. Больные с наследственной ретинобластомой имеют высокий риск развития вторых злокачественных опухолей.

Клиническая картина. Проявления и клинические симптомы интраокулярной ретинобластомы зависят от локализации опухоли. Наиболее ча-

стый признак — лейкокория, который обнаруживается в одном или обоих глазах и называется «кошачьим глазом». Этот симптом появляется в результате отражения света от поверхности опухоли в виде беловато-желтоватого свечения зрачка. Другие наиболее частые первичные проявления ретинобластомы: косоглазие, ослабление прямой реакции на свет вплоть до полного ее отсутствия, гифема, гетерохромия радужки. Потеря зрения не является специфическим признаком, потому что младенцы не могут выразить свои жалобы. Интраокулярная ретинобластома безболезненна до тех пор, пока не возникают воспалительные процессы или глаукома. При поздней диагностике ретинобластомы опухоль, как правило, имеет большие размеры и выходит за пределы глаза. Ретинобластома обладает довольно быстрым ростом, увеличивается в течение недель, разрушает ретину, все оболочки глаза и, в конечном итоге, выходит за его пределы. ретинобластома распространяется непосредственно в орбиту, по зрительному нерву, в субарахноидальное пространство и спинномозговую жидкость, в мозг. Лимфатическое распространение встречается реже, поскольку глаз и орбита не имеют лимфооттока. Тем не менее от конъюнктивы и век лимфа собирается в предушные, поднижнечелюстные и шейные лимфоузлы, которые могут быть поражены при массивных местнораспространенных опухолях. Отдаленные метастазы могут возникать в костях, костном и головном мозге, мягких тканях и других органах. В случаях отдаленного метастазирования состояние ребенка резко ухудшается, появляются выраженные головные боли, тошнота, иногда рвота, нарастает общий опухолевый симптомокомплекс. Проведение в это время КТ головного мозга, исследование костного мозга и спинномозговой жидкости подтверждают диагноз.

Различают эндофитный, экзофитный и смешанный рост опухоли. При экзофитном росте происходит отслойка сетчатки, в некоторых случаях с накоплением транссудата. При росте внутрь глаза разрушается стекловидное тело, в котором начинают определяться опухолевые массы. Клетки ретинобластомы могут отрываться от основной массы, рассеиваться и расти самостоятельно в виде отдельных узлов. Рассеивание в стекловидном теле напоминает воспалительный процесс, с которым необходимо дифференцировать ретинобластому. Эти отсевы часто бывают на ретине, иногда в передней камере глаза или на радужке. Крайне трудно бывает понять, когда множественные очаги на сетчатке представлены истинной мультифокальной опухолью и когда это отсевы. Субретинальные отсевы могут также захватывать хориоидальную оболочку. Опухоль в сосудистой оболочке глаза имеет хорошее кровоснабжение и вероятность ее гематогенного рассеивания значительно выше. D. Walton et al. нашли неоваскуляризацию радужки в 44% глаз, удаленных по поводу ретинобластомы. Чем больше была опухоль, тем чаще это встречалось. Одно из неприятных последствий ретинобластомы — глаукома, развивающаяся в результате массивного опухолевого прорастания трабекулярного аппарата глаза с нарушением циркуляции внутриглазной жидкости. Тогда увеличивается внутриглазное давление, возникает воспалительный процесс (иридоциклит, увеит), сопровождающийся болевым синдромом («болящая

глаукома»). Глаукома может возникнуть или обостриться после ЛТ, что необходимо иметь в виду при планировании лечения.

Диагностика. **Анамнез.** Необходимо активно выявлять наличие в семье детей и родственников, больных ретинобластомой; косоглазие со снижением зрения, «свечение зрачка», изменение цвета радужки, формы и размера зрачка. Физикальное исследование стандартное. Диагностика ретинобластомы не представляет трудностей в далеко зашедших стадиях, когда имеются вышеперечисленные симптомы распространенного заболевания. Сложнее обнаружить начальные формы болезни, особенно у детей грудничкового возраста, когда осмотреть глазное дно возможно только под наркозом с расширенным зрачком. Обычно родители ребенка с ретинобластомой обращают внимание на ненормальность глаза, с чем и обращаются к врачу. Диагноз ретинобластомы базируется на детальном офтальмологическом исследовании глаз под общей анестезией с максимально расширенным зрачком и на методах визуализации. Важным и дополнительным к офтальмоскопии является УЗИ глаз. Основными ультразвуковыми характеристиками внутриглазной опухоли являются эхогенность, структура, наличие включений, контуры опухоли и ее размеры. Часто при ретинобластоме выявляется высокий уровень акустического сигнала, что обусловлено наличием в опухоли кальцификатов, а также зонами между жизнеспособными и некротическими тканями. Отслойка сетчатки может выявляться при экзофитном росте опухоли. Предпочтительно проведение КТ, при которой не только четко определяются кальцификаты, но и возможна общая оценка опухолевого поражения, его распространение за пределы глаза в орбиту, по зрительному нерву, в субарахноидальное пространство, головной мозг. При отсутствии кальцификатов более информативной может оказаться МРТ. МРТ — метод выбора для выявления очагового распространения опухолевых масс. Опухоль имеет эквивалентный или немногим более интенсивный сигнал, чем стекловидное тело. МРТ является предпочтительным по сравнению с КТ методом для детей в возрасте младше года с герминогенными мутациями, поскольку не несет лучевой нагрузки. МРТ, так же как и КТ, выявляет распространение опухоли по зрительному нерву и орбитальную клетчатку. Первичное обследование ретинобластомы предполагает оценку состояния шишковидной железы для исключения трилатеральной ретинобластомы. Выполнение МРТ предпочтительно при подозрении на диссеменацию опухоли по ЦНС. РИИ скелета с технецием ^{99m}Tc и мягких тканей с цитратом галлия ^{67}Ga используется для выявления отдаленного метастазирования при экстраокулярном росте опухоли. При выявлении экстраокулярного роста ретинобластомы при гистологическом исследовании после энуклеации глаза для исключения возможного метастазирования показано цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости. Генетическое расследование и генетические консультации больных и их родственников необходимы во всех случаях ретинобластомы.

Дифференциальный диагноз включает увеиты различной этиологии и катаракту, в остальных случаях дифференциальный диагноз проводится с ре-

тинитом Коатса, отслойкой сетчатки, фиброплазией, глиомой диска зрительного нерва, миелиновыми волокнами, кистами сетчатки, гемофтальмом, атрофией диска зрительного нерва, колобомой хориоидеи и диска зрительного нерва, глаукомой, пороками развития глаза. Ошибки при установлении диагноза в неспециализированных учреждениях достигают 25%, что подчеркивает сложность диагностики и необходимость концентрации таких детей в отделениях онкологического профиля.

Пример формулировки диагноза. Клинический диагноз: ретинобластома правого глаза. Вторичная отслойка сетчатки. Стадия T2cNoMo. Группа E. Гистологический диагноз: дифференцированная ретинобластома с вовлечением сетчатки (80%), массивным поражением хориоидеи, цилиарного тела. Стадия pT3bNoMo.

Лечение. Ретинобластома относится к высоко курабельным заболеваниям. По данным зарубежных исследований, 5-летняя выживаемость среди больных ретинобластомой достигает более 90%.

Цель лечения: улучшение выживаемости в группах среднего и высокого риска, а также результатов органосохраняющего лечения.

Показания к госпитализации: все первичные пациенты с интраокулярной, экстраокулярной, метастатической ретинобластомой, больные с локальными или метастатическими рецидивами ретинобластомы, не получавшие ранее лечения или которым проведена только энуклеация глаза. Критерии исключения: интраокулярные опухоли с показаниями к локальным методам лечения, опухолевое поражение ЦНС, прогрессирование основного заболевания на фоне лечения, нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом.

Гистологическое исследование удаленного глаза включает определение характера роста опухоли, гистологического варианта ретинобластомы и степень поражения опухолью различных оболочек глаза и отделов зрительного нерва или выявления гистологических критериев и их характеристик (табл. 11.1), от которых зависит дальнейший план лечения.

Таблица 11.1. Характеристика групп риска с учетом гистологических критериев и их характеристик

Группа риска	Критерии и их характеристики
Стандартный риск	Минимальное/отсутствие поражение хориоидеи, преламинарное/отсутствие поражения зрительного нерва
Средний риск	Поражение передней камеры глаза яблока, массивное поражение хориоидеи, интра- и ретроламинарное поражение зрительного нерва
Высокий риск	При гистологическом исследовании удаленного глаза: наличие опухолевых клеток по линии резекции зрительного нерва и/или выход опухоли за пределы склеры

В соответствии с группой риска, определяемой гистологическим исследованием, на рис. 11.1 представлен алгоритм лечения детей с ретинобластомой после первичной энуклеации. Настоящий дизайн лечения и программа ХТ впервые предложены нашей клиникой и ранее в России не применялись.



Рис. 11.1. Алгоритм лечения детей с односторонней ретинобластомой после первичной энуклеации в соответствии с группой риска

В случае выявления гистологических факторов стандартного риска адъювантная терапия не проводится. Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами. Больные из группы среднего риска получают 4 курса адъювантной ИХТ препаратами циклофосфан, этопозид и карбоплатин. Адъювантная терапия дополняется дистанционной ЛТ (ДЛТ) на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии. Терапия пациентов из группы высокого риска (с микроскопически резидуальной опухолью) включает ДЛТ на орбиту с одновременной ИХТ в послеоперационном периоде. Всего назначается 4 курса ИХТ. После 1-го курса ИХТ проводится сбор ПСК. Высокодозная ХТ препаратами бусульфан и мелфалан с аутологичной ТПСК завершают лечебный план.



Рис. 11.2. Схема лечения больных ретинобластомой с макроскопическими признаками экстраокулярного роста

Больные ретинобластомой с экстраокулярным распространением получают лечение по схеме (рис. 11.2): два курса ИХТ препаратами циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, с оперативным вмешательством после 2-го курса. Объем операции (энуклеация глаза или поднадкостничная экзентерация орбиты) зависит от эффекта лечения, т. е. от наличия или отсутствия экстраокулярного роста. После ИХТ (при наличии первичного поражения костного мозга, не ранее, чем через 1 курс ХТ после первой негативной пункции костного мозга) проводится сбор ПСК; ДЛТ назначается одновременно с ИХТ в послеоперационном периоде сразу на область орбиты и метастазов

при их наличии. Высокодозная ХТ препаратами бусульфан и мелфалан с аутологичнойТПСК завершают лечение.

Методика органосохраняющего лечения местнораспространенной интраокулярной односторонней ретинобластомой. Всем пациентам проводится 4 курса неоадъювантной ИХТ с последующей ДЛТ или с локальной терапией (брахи-, крио- и лазеротерапия).

Методика органосохраняющего лечения местнораспространенной интраокулярной двусторонней ретинобластомой.

1. С энуклеацией более пораженного глаза: энуклеация → 1, 2-й курсы ИХТ → (оценка эффекта) → 3, 4-й курсы ИХТ → + ДЛТ или локальная терапия.

Группа риска определяется по гистологическому заключению удаленного глаза. При выявлении в удаленном глазу факторов стандартного или среднего риска больные получают 4 курса ИХТ с оценкой эффекта на сохраненном глазу. Для дополнительного лечения сохраненного глаза назначается ДЛТ или локальная терапия.

2. При сохранении хотя бы светоощущения на обоих глазах, затруднении в определении более пораженного глаза назначается попытка консервативного лечения: 1, 2-й курсы ИХТ → (оценка эффекта) → ± энуклеация → 3, 4-й курсы ИХТ → + ДЛТ или брахитерапия.

После двух курсов ИХТ и оценки эффекта лечения решается вопрос о продолжении консервативного лечения. При отрицательной динамике или стабилизации и/или отсутствии зрительных функций выполняется энуклеация более пораженного глаза. При частичном эффекте ИХТ продолжается до 4 курсов с дополнительной ДЛТ или локальной терапией сохраненного глаза.

Краткие рекомендации для пациентов

Обращаться к офтальмологу незамедлительно при покраснении глаза, изменении цвета и формы зрачка, изменении цвета радужной оболочки, косоглазии и изменении размера глаза.

При семейной ретинобластоме показано медико-генетическое консультирование всех членов семьи.

Программа диспансерного наблюдения. Все дети приглашаются на обследование через 1 мес. после окончания лечения, затем каждые 3 мес. в первые 2 года наблюдения, каждые 4 мес. в последующие 2 года наблюдения, каждые 6мес. в последующие 2 года наблюдения, далее не реже 1 раза в год.

Прогноз. Общая 5-летняя выживаемость при ретинобластоме около 90%, для группы органосохраняющего лечения — 92%; среднего риска — 80%, высокого риска — 71%.

Глава 12 Рак щитовидной железы

РЩЖ — злокачественное эпителиальное новообразование.

Код по МКБ-10 — С73.

Эпидемиология. РЩЖ встречается значительно чаще у девочек в среднем соотношении 3,6 : 1. Основной возраст больных на момент заболевания составляет 8–14 лет. В то же время имеются наблюдения возникновения РЩЖ у детей до 3 лет жизни, что составляет около 3% наблюдений. Наибольшее количество детей (61%) заболевает в возрасте 11–14 лет, т. е. в пубертатный период, при этом соотношение девочек к мальчикам составляет 4,6 : 1.

Профилактика. Необходим контроль над группами «риска», в которые отнесены дети из эндемичных по йоду районов, с гипотиреозом, гиперплазиями щитовидной железы, узловым зобом, проживающие в районах с неблагоприятной радиационной обстановкой.

Классификация рака щитовидной железы по TNM (2010 г.)

T — распространение первичной опухоли.

T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_0 — первичная опухоль не определяется.

T_1 — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T_2 — опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T_3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным экстратиреоидным распространением (прорастание в подъязычные мышцы или в паратиреоидные мягкие ткани);

T_{4a} — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;

T_{4b} — опухоль прорастает превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды.

Все категории подразделяются на: а) солитарную опухоль; б) многофокусную опухоль (классификация по наибольшему узлу). Анапластические (недифференцированные) карциномы всегда относятся к категории Т4. T_{4a} — внутритиреоидная резектабельная анапластическая карцинома; $T_{1б}$ — экстратиреоидная нерезектабельная анапластическая карцинома.

N — наличие или отсутствие регионарных метастазов (лимфоузлы шеи и верхнего средостения). N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

N_0 — нет регионарных метастазов.

N_1 — имеется поражение регионарных лимфоузлов метастазами.

N_{1a} — поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфоузлы (уровень VI).

N_{1b} — метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контрлатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфоузлов (уровни I–V).

M — наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M_0 — метастазы в отдаленных органах не определяются.

M_1 — отдаленные метастазы установлены.

pTNM — является гистологическим подтверждением распространения РЩЖ.

Больные группируются по стадиям, которые отличаются при высокодифференцированных и медуллярном раках (табл. 12.1, 12.2).

Таблица 12.1. Папиллярный и фолликулярный рак

Стадия	До 45 лет			45 лет и старше		
I	Любая Т	Любая N	M0	T1	N0	M0
II	Любая Т	Любая N	M1	T2	N0	M0
III				T3	N0	M0
IVa				T4a	N0-1a	M0
				T1-4a	N1b	M0
IVb				T4b	Любая N	M0
IVc				Любая Т	Любая N	M1

Таблица 12.2. Медуллярный рак

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
III	T1-3	N1a	M0
IVa	T4a	T0-1a	M0
	T1-4b	N1b	M0
IVb	T4b	Любая N	M0
IVc	Любая Т	Любая N	M1

Недифференцированный рак во всех случаях считается IV стадией заболевания:

- стадия IVa (T_{4a}, любая N, M_0);
- стадия IVb (T_{4b}, любая N, M_0);
- стадия IVc (любая T, любая N, M_1).

Международная гистологическая классификация

I. Эпителиальные опухоли.
   А. Доброкачественные:
      1) фолликулярная аденома;
      2) проч.
   Б. Злокачественные:
      1) фолликулярный рак;
      2) папиллярный рак;
      3) плоскоклеточный рак;
      4) недифференцированный рак;
      5) медуллярный рак.
II. Неэпителиальные опухоли.
   А. Доброкачественные.
   Б. Злокачественные (фибросаркома).
III. Смешанные опухоли.
   1. Карциносаркома.
   2. Злокачественная гемангиоэндотелиома.
   3. Злокачественные лимфомы.
   4. Тератомы.
IV. Вторичные опухоли.
V. Неклассифицируемые опухоли.
VI. Опухолеподобные поражения.

Этиология и патогенез. Щитовидная железа детей и подростков является наиболее чувствительной к недостатку йода, радиационному воздействию. Распространенность эндемического зоба у детей центрального региона России в некоторых районах достигает 40%. Под влиянием тиреотропного гормона гипофиза на фоне развивающегося гипотиреоза появляются узловые образования в щитовидной железе, часть из которых имеет тенденцию к малигнизации. В результате аварии на атомной станции Чернобыля, приведшей к выбросу радиоактивных веществ, отмечен катастрофический рост патологии щитовидной железы у детей. По данным многих исследователей частота РЩЖ у детей Белоруссии в настоящее время увеличилась в 34 раза, что свидетельствует о прямом воздействии радиации.

Описаны наблюдения высокодифференцированного РЩЖ, передающегося по аутосомно-доминантному типу наследования в виде синдрома Каудена, синдрома Гарнера сочетаний с атаксией-телеангиэктазией и наследственным аденоматозным полипозом. Медуллярный РЩЖ может возникать

спорадически (в 75%) или как составная часть синдромов МЭН2. Этиологическим фактором заболеваний с синдромами МЭН2 являются наследуемые миссенс-мутации в проонкогене RET, локализованном на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2).

Клиническая картина. Основным симптомом РЩЖ у детей является появление асимметрии и деформации в области щитовидной железы.

В начальном периоде заболевания образование имеет плотно-эластическую консистенцию и легко смещается при глотании. В то же время существуют варианты клинического течения, когда опухоль имеет быстрый и агрессивный рост с выходом за капсулу щитовидной железы, с инфильтрацией и прорастанием окружающих тканей и обширным метастазированием.

Наличие увеличенных регионарных лимфоузлов является вторым по частоте симптомом РЩЖ. Наиболее часто поражаются шейные лимфатические узлы, расположенные по ходу сосудисто-нервного пучка.

В некоторых случаях, при длительном течении заболевания, у детей появляется затруднение дыхания, что обусловлено врастанием опухоли в трахею. В других наблюдениях развившаяся дыхательная недостаточность может быть связана с метастатическим поражением легочной ткани при диссеминации процесса. Этими же причинами, а также прорастанием опухоли возвратного нерва вызваны изменения голоса от его осиплости до афонии.

Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов шеи отмечается в 84% наблюдений, в 54% из них регионарные метастазы визуально определялись раньше, чем изменения в щитовидной железе. Наиболее часто вовлекаются в процесс глубокие яремные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи. Поражение этой группы лимфатических узлов выявляется у 84% больных.

Отдаленные метастазы выявляются у 22–30% детей. У большинства из них обнаруживается метастатическое поражение легких, реже костей.

Особый интерес представляют дети с так называемым скрытым РЩЖ, когда имеется небольших размеров опухолевое поражение железы, не выявляемое возможными доступными методами исследований, а первым клиническим признаком служит «хроническая шейная лимфаденопатия». В таких ситуациях крайне необходимо знать, что причиной подобных «лимфаденопатий» может быть РЩЖ, и направить усилия на его своевременную диагностику.

Диагностика. **Анамнез.** Высокая дифференциация опухолевых клеток при РЩЖ у детей обусловливает относительно медленное его развитие и течение. Зачастую ребенок лечится у педиатров или детских хирургов по поводу предполагаемых шейных лимфаденитов различной этиологии и только спустя длительный период времени, составляющий порою 2 года и более, устанавливают диагноз первичного ракового поражения щитовидной железы и метастатического поражения шейных лимфоузлов. Дети предъявляют жалобы на ощущения дискомфорта и инородного тела при глотании пищи, неудобства при поворотах головы. Появляются деформации щитовидной же-

лезы, увеличение регионарных лимфоузлов, при длительном течении заболеваиия появляется затруднение дыхания, осиплость голоса.

Физикальное исследование: полный клинический осмотр, пальпация щитовидной железы и лимфатических узлов, оценка органной недостаточности.

Лабораторно-инструментальные исследования. Для диагностики опухолевых заболеваний и оценки функционального состояния щитовидной железы применяются радиоиммунные методы определения маркеров и уровня тиреоидных гормонов. Уровень тиреоглобулина может быть повышен у больных с папиллярным и фолликулярным раками, но остается в норме при анапластическом и медуллярном. После проведения тиреоидэктомии по поводу папиллярного или фолликулярного рака отмечается нормализация уровня тиреоглобулина, при появлении рецидива и метастазов он вновь повышается. Раково-эмбриональный антиген может быть повышен у пациентов с медуллярным раком, но более точным является определение уровня кальцитонина — специфического опухолевого маркера.

Обязательным методом диагностики является подтверждение злокачественности процесса, которое достигается методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием аспирата. При небольших опухолях или расположенных в глубоких отделах щитовидной железы тонкоигольная аспирационная биопсия проводится под ультразвуковым контролем, что гарантирует адекватный забор материала. По данным этого исследования, злокачественное поражение щитовидной железы возможно распознать в 95–97% случаев, а в 77% наблюдений — определить морфологическую разновидность рака. Также обязательно цитологическое исследование увеличенных шейных лимфатических узлов. В редких случаях необходима открытая биопсия, чаще всего регионарных метастазов, реже — непосредственно щитовидной железы.

Лучевые методы диагностики включают УЗИ органов шеи, рентгенографию грудной клетки, в некоторых случаях РИИ щитовидной железы с короткоживущим изотопом пертехнетрила технециея (Te 99m), по показаниям — ангиографию, КТ, МРТ шеи и верхнего средостения. Пораженная ткань хуже накапливает изотоп, что на сканограмме выявляется в виде «холодного» узла, который определяется в 91% наблюдений при раковых поражениях. В некоторых случаях «теплые» и «горячие» узлы в щитовидной железе могут иметь злокачественную природу. Кроме того, РИИ является весьма ценным при обследовании нерадикально оперированных детей и выявлении отдаленных метастазов в легких и костях, но для этого используется радиоизотоп ^{131}J. Метастазы и рецидивы медуллярного рака могут быть выявлены с помощью Та-201 (Таллий), который успешно применяется для исследования органов с высокой степенью кровоснабжения, поэтому он концентрируется в щитовидной железе и в опухоли.

В некоторых случаях для определения степени распространенности опухоли, особенно при загрудинном расположении щитовидной железы и поражении верхних загрудинных лимфатических узлов, проводится ангиография.

Артериография позволяет также выявить связь опухоли или ее метастазов с магистральными сосудами шеи.

В далеко зашедших стадиях заболевания, при инфильтративном росте опухоли и ее метастазов используется КТ и МРТ органов шеи и верхнего средостения, что позволяет уточнить распространенность опухолевого поражения и метастазов, более точно определить планируемую хирургическую тактику. При распространенных процессах, особенно при нарушении фонации, затруднениях дыхания в процессе диагностики больным обязательно проведение ларингоскопии, обнаруживающей в ряде случаев вовлечение в процесс возвратного нерва или его повреждение во время предыдущих операций, врастание опухоли в стенку трахеи.

Дифференциальную диагностику РЩЖ необходимо проводить в первую очередь с доброкачественными новообразованиями, такими как аденома и узловой зоб, с острыми и хроническими тиреоидитами. Значительно реже в щитовидной железе у детей развиваются специфические струмиты, такие как туберкулез, актиномикоз, эхинококк. Регионарные метастазы РЩЖ чаще всего принимают за банальные лимфаденопатии, туберкулез, срединные и боковые кисты шеи, ЛХ и др. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеет цитологическое исследование. Вспомогательным методом диагностики при аутоиммунном тиреоидите Хашимото может быть радиоиммунное исследование гормонов щитовидной железы.

Пример формулировки диагноза. Клинический диагноз: папиллярный РЩЖ. Метастазы в лимфоузлы шеи справа. Стадия T_3 N_0 M_0.

Лечение. Цель — полное выздоровление.

Показания к госпитализации: проведение оперативного лечения.

Основным методом лечения РЩЖ у детей является хирургический. Подход к решению вопроса об объеме хирургического вмешательства зависит от стадии заболевания, локализации и количества узлов в щитовидной железе, темпов роста и гистологического строения новообразования. Все операции при РЩЖ проводятся экстракапсулярно. Минимальным объемом вмешательства следует считать гемитиреоидэктомию. При проведении операции необходим широкий доступ для адекватной ревизии всей щитовидной железы и зон регионарного метастазирования.

Органосохраняющие операции проводятся только больным с высокодифференцированными формами РЩЖ, имеющими стадию T_{1a} N_0 M_0. В последнее время многие исследователи считают, что органосохраняющие операции возможны при локализованных, неметастатических опухолях щитовидной железы стадии T_2 N_0 M_0, что доказано многими исследовательскими группами, показавшими достоверную равную выживаемость больных в сравнении с тиреоидэктомией, рекомендуемой профессиональным тиреоидологическим сообществом по изучению РЩЖ. Тем не менее необходимо проводить иссечение центральной (преларингеальной, претрахеальной и паратрахеальной) клетчатки шеи, при гистологическом исследовании которой у 10–20% больных могут быть обнаружены скрытые метастазы.

В послеоперационном периоде детям назначаются тиреоидные гормоны с целью гормональной коррекции, а также для подавления продукции тиреотропного гормона гипофиза, стимулирующего опухолевый рост.

Всем детям с распространенными формами заболевания или нерадикально выполненными операциями, когда уровень накопления изотопа превышает 20% в ложе щитовидной железы и зонах регионарного метастазирования требуется проведение комбинированного лечения, включающего операцию (радикальную или нерадикальную) и лечение радиоактивным йодом. Максимальная суммарная доза составляет до 500 мКи.

Наружное облучение показано только в случае медуллярного рака и прорастания опухоли в прилежащие органы (трахею, пищевод). Предоперационная ЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования (2 Гр) до СОД 40 Гр за 4 нед. с последующей операцией через 2–3 нед. Послеоперационная ЛТ проводится с 10–14-го дня после нерадикальной операции до СОД 50–56 Гр. При дифференцированном раке наружное облучение неэффективно.

Дальнейшее ведение. В первый год после операции наблюдение онколога и эндокринолога 1 раз в 3 мес., с обязательным определением в сыворотке крови тиреотропного гормона, сТ4, тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, затем 1 раз в 6 мес. Обследование должно включать УЗИ зоны первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. Рентгенография легких проводится 1 раз в 6 мес. Проведение супрессивной терапии эль-тироксином должно осуществляться под наблюдением эндокринологом и корригироваться по уровню тиреотропного гормона, который должен находиться на минимально низких цифрах.

Информация для пациента: наблюдение онколога, эндокринолога, ограничение физической и эмоциональной нагрузки, избегать проведения физиотерапии, избыточной инсоляции, диета не должна содержать неучтенный йод.

Прогноз благоприятный. По данным НИИ ДОГ, 5-летняя выживаемость I и II степени Заболевания — 100%. При III степени заболевания живы 85,7% оперированных детей, при IV — 71% больных.

Глава 13 Недифференцированный рак носоглотки

Синонимы: недифференцированная карцинома носоглоточного типа; злокачественное эпителиальное новообразование носоглотки.

Код по МКБ-10 — С11.

Эпидемиология. Больные со злокачественными опухолями носоглотки составляют от 1 до 3% от общего числа детей со злокачественными новообразованиями, до 10–12% злокачественных опухолей головы и шеи. Недифференцированный рак занимает основное место (97%) среди злокачественных эпителиальных новообразований носоглотки и развивается в основном у детей 10–15-летнего возраста, чаще у мальчиков.

Профилактика. Лечение заболеваний, вызываемых ВЭБ.

Опухоли носоглотки.

Выделяют следующие анатомические области и части носоглотки:

- задневерхняя стенка — от уровня линии соединения твердого и мягкого неба до основания черепа;
- боковая стенка, включая ямку Розенмюллера;.
- нижняя стенка, представляющая собой верхнюю поверхность мягкого неба.

Классификация

I. Эпителиальные опухоли.
   1. Рак носоглотки:
      а) плоскоклеточный ороговевающий рак;
      б) плоскоклеточный неороговевающий рак;

в) недифференцированный рак (носоглоточного типа).
2. Аденокарцинома.
3. Аденокистозная карцинома.
4. Прочие.

II. Опухоли мягких тканей.
1. Фибросаркома.
2. Рабдомиосаркома.
3. Нейрогенная саркома.
4. Другие.

III. Опухоли кости и хряща.

IV. Опухоли лимфоидной и кровеобразующей ткани.
1. Злокачественные лимфомы:
а) лимфосаркома;
б) опухоль Беркитта;
в) ретикулосаркома;
г) плазмоцитома;
д) болезнь Ходжкина.

V. Смешанные опухоли.
1. Злокачественная меланома.
2. Хордома.
3. Краниофарингиома.
4. Другие.

VI. Вторичные опухоли.

VII. Неклассифицируемые опухоли.

Международная классификация по системе TNM

Классификация относится только к раку. Диагноз должен быть подтвержден гистологически.

T — первичная опухоль.
T_1 — опухоль в пределах носоглотки.
T_2 — опухоль распространяется в мягкие ткани верхней части глотки и/или носовую ямку.
T_{2a} — без распространения в окологлоточные структуры.
T_{2b} — с распространением в окологлоточные структуры.
T_3 — опухоль распространяется в кость и/или параназальные структуры.
T_4 — опухоль распространяется в полость черепа и поражает височную ямку, орбиту или гортаноглотку.

Примечание. Под распространением опухоли в окологлоточные структуры имеется в виду задненаружное распространение опухоли через глоточно-основную фасцию.

N — регионарные лимфатические узлы.
N_x — состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено.

N_0 — метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
N_1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах с одной стороны, 6 см и менее в диаметре, выше подключичной ямки.
N_2 — двусторонние метастазы в регионарных лимфатических узлах, до 6 см в наибольшем измерении, выше подключичной ямки.
N_3 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.
N_{3a} — более 6 см.
N_{3b} — в надключичной ямке.

Требования к определению категорий pT и pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N.
pN_0 — исследование выборочного участка удаленных тканей шеи включает 6 и более лимфоузлов. При радикальной или модифицированной радикальной операции обычно исследуют 10 и более лимфоузлов.
M — отдаленные метастазы.
M_x — наличие отдаленных метастазов не может быть оценено.
M_0 — нет отдаленных метастазов.
M_1 — отдаленные метастазы.

Отечественная клиническая классификация по стадиям

I стадия — небольшая опухоль или язва на одной из стенок носоглотки. Метастазы в регионарных лимфоузлах не определяются.

II стадия — опухоль занимает не более двух стенок носоглотки либо не более половины ее просвета при преимущественно экзофитной форме роста. Определяются единичные односторонние метастазы в верхней группе шейных лимфоузлов.

III стадия — опухоль выполняет всю носоглотку, не выходя за ее пределы; опухоль любого размера, распространяющаяся в ротоглотку и задние отделы полости носа. Имеются односторонние или двусторонние подвижные метастазы.

IV стадия — опухоль распространяется в полость черепа с (или без) деструкцией костей, поражением черепных нервов, в полость уха, околоносовые пазухи, крылонебную ямку, глазницу, определяются односторонние или двусторонние фиксированные метастазы на шее, отдаленные метастазы.

Этиология и патогенез. Среди причин возникновения недифференцированного рака преобладают такие, как влияние экологических факторов — ионизирующее излучение, использование гербицидов и пестицидов, продукты химических и других производств, лекарственные препараты, обладающие тератогенным и канцерогенным эффектом, не отрицается также наличие иммунодефицита и генетические факторы, на что указывают наблюдения развития раковых опухолей носоглотки в кругу одной семьи.

Одной из причин, обусловливающих высокую частоту недифференцированного рака носоглотки, многие исследователи называют наличие герпесо-

подобного ВЭБ, антитела к которому определяются в 100% случаев этого типа рака именно носоглоточной локализации. Титр антител к ВЭБ у больных раком носоглотки в 4 раза выше, чем у здоровых, и в 3 раза выше по сравнению с раком других локализаций.

Клиническая картина. Ведущими местными симптомами при раке носоглотки являются выраженные в различной степени расстройства носового дыхания, чаще двусторонние, выявляемые у всех детей. В связи с неправильной интерпретацией клинических данных детям проводится неадекватная противовоспалительная, антибактериальная и физиотерапия. В некоторых случаях прибегают к удалению «аденоидов». Все это приводит к значительной запущенности опухолевого поражения.

Для недифференцированного рака носоглотки характерно быстрое, агрессивное течение, с инфильтрирующим ростом и вовлечением в процесс окружающих анатомических структур. С ростом опухоли появляются слизистые и гнойные выделения из носа, а с присоединением вторичной инфекции и в далеко зашедших стадиях заболевания — ихорозный запах, примесь крови и некротические массы.

Изъязвление и распад опухоли вызывают периодические спонтанные носовые кровотечения. При передней риноскопии в задних и верхних отделах полости носа можно обнаружить опухолевые массы. Появляется деформация в области наружного носа, проекции околоносовых пазух. Рост опухоли в ротоглотку вызывает смещение кпереди и асимметрию мягкого неба, гнусавый оттенок голоса, при больших размерах — затруднение дыхания.

При первичной локализации опухоли на боковой стенке носоглотки, уже в раннем периоде отмечается снижение слуха на стороне поражения. Отоскопическая картина соответствует при этом хроническому тубо-отиту.

Обладая выраженным местнодеструирующим ростом, недифференцированные раки носоглотки в ряде случаев вызывают разрушение костей основания черепа, при этом выявляется поражение нескольких пар черепно-мозговых нервов с соответствующей симптоматикой, головные боли в результате гипертензионного синдрома.

Потенцией к метастазированию обладает около 90% недифференцированных раков, причем в 70–75% случаев вовлекаются регионарные шейные лифоузлы, а в 20–25% — имеется обширное сочетанное метастазирование с поражением регионарных лимфоузлов, легких, печени, костей, мягких тканей.

В большинстве случаев метастазы появляются в течение первого месяца заболевания.

Более 95% детей до начала противоопухолевой терапии имеют III и IV стадии заболевания, с учетом объективных трудностей диагностики и поздней обращаемости.

Даже при своевременном обращении к врачу с уже выраженными клиническими симптомами диагноз подтверждается только у 15–20% больных, остальные пациенты получают неадекватное лечение.

Диагностика

Анамнез. В одних случаях начальный период заболевания протекает как острое респираторное заболевание с насморком, кашлем, подъемом температуры. В других — на фоне полного здоровья появляются местные признаки опухолевого поражения: затруднение носового дыхания, выделения из полости носа, гнусавость, в дальнейшем головные боли, носовые кровотечения, снижение слуха, деформации в области ротоглотки, лица и шеи, затруднение дыхания, черепно-мозговые и офтальмологические расстройства.

Физикальное исследование. Полный клинический осмотр с измерением росто-весовых показателей, отоларингологический осмотр с оценкой органной недостаточности.

Лабораторно-инструментальные исследования. При рентгенологическом обследовании (боковая, аксиальная и полуаксиальная краниография) удается выявить инфильтративный рост опухоли, объем мягкотканного компонента, его распространенность, заинтересованность пограничных с носоглоткой структур, деструкцию костей лицевого скелета и черепа.

КТ обладает значительно более высокой информативностью при выявлении небольших новообразований, особенно при проникновении в крылонебную и подвисочную ямки, точностью определения их распространенности, выявлении деструкции костей, внутричерепного роста опухоли.

Крайне ценным и важным методом диагностики является эндоскопическое исследование носоглотки или эпифарингоскопия. Эндоскопия позволяет детально обследовать все стенки носоглотки, выявить направление роста опухоли и, что самое ценное, провести прицельную биопсию для морфологического подтверждения диагноза. При недифференцированном раке носоглотки отмечается экзофитная форма роста опухоли с изъязвлением поверхности, опухоль чаще всего локализуется на боковых стенках носоглотки, инфильтрируя и распространяясь по ним в ротоглотку и даже в гортаноглотку, реже поражается изолированно купол носоглотки. При росте новообразования кпереди опухолевые массы определяются при эндоскопическом осмотре в полости носа.

Прицельная биопсия позволяет надеяться на более точный морфологический ответ и тем самым ускорить начало лечения больного. Кроме того, в процессе лечения возможно повторное обследование детей для контроля и оценки динамики опухолевого процесса.

УЗИ шеи используется для выявления вторичных изменений в регионарных лимфатических узлах и в некоторых случаях может иметь решающее значение в определении стадии заболевания и тактики лечения.

Проведение РИИ с цитратом галлия (Ga-67) помогает в установлении диагноза, в определении степени местной распространенности новообразования и позволяет выявить метастатическое поражение лимфоузлов.

Цитологическое и морфологическое исследования завершают комплексную диагностику. С учетом того, что довольно часто появление метастатически измененных лимфоузлов на шее является первым симптомом рака носо-

глотки, то и материал для исследования получают при пункции или биопсии шейного лимфоузла, и только после морфологического заключения устанавливается правильный диагноз. При отсутствии метастазов проводится пункция и биопсия опухоли носоглотки.

Дифференциальная диагностика. Часто встречающиеся воспалительные процессы в носоглотке у детей (ринофарингиты, аденоидиты) имеют сходную симптоматику со злокачественными новообразованиями, не имеющими патогномоничных признаков при первичной локализации в носоглотке. Кроме того, большое количество лимфаденопатий различной этиологии с локализацией на шее приводит к еще большим трудностям в диагностике и дифференциальной диагностике опухолевых поражений и, как следствие, к их высокой запущенности. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими злокачественными новообразованиями, поражающими носоглотку: НХЛ, РМС, а также с юношеской ангиофибромой, имеющих сходные клинические признаки.

Показания к консультации других специалистов: необходимо проведение тщательного инструментального оториноларингологического осмотра (эндоскопическое исследование — эпифарингоскопия), консультация невролога.

Пример формулировки диагноза. Недифференцированный рак носоглотки. Метастазы в лимфоузлы шеи с обеих сторон. Стадия T_{2b} N_2 M_0. Состояние после комбинированного лечения.

Лечение. Цель — улучшение выживаемости больных.

Показания к госпитализации: проведение ИХТ и ЛТ.

При планировании лечения следует учитывать стадию заболевания и степень местной распространенности опухолевого поражения.

Хирургические вмешательства на первичном очаге для лечения этой патологии у детей не применяются. При наличии остаточной опухолевой ткани в регионарных лимфатических узлах шеи в некоторых случаях выполняется одно- или двусторонняя шейная лимфодиссекция.

Основными методами лечения являются ХТ и ЛТ. Для лекарственного лечения используются схемы химиопрепаратов, включающих такие средства, как винбластин, винкристин, циклофосфан, блеомицин, доксорубицин.

Курсы ХТ проводятся с интервалом в 3–4 нед., всего 8–10 курсов в зависимости от чувствительности опухоли и достигнутого эффекта.

Вторым этапом лечения является ЛТ, которая проводится на первичную опухоль и шейно-надключичные лимфоузлы с двух сторон разовой дозой 2 Гр 5 дней в неделю до СОД 50–55 Гр. При отсутствии чувствительности опухоли к первой линии ХТ, а также при рецидивах рака носоглотки используется комбинация доксорубицина и циспалатина, а также применяются схемы, включающие такие препараты, как ифосфамид, идарубицин, этопозид, карбоплатин, дактиномицин, дакарбазин, 5-фторурацил, паклитаксел и др.

Дальнейшее ведение. После окончания лечения необходимо динамическое наблюдение онколога в течение первого года 1 раз в 3 мес., затем 1 раз в

6 мес. Обследование должно включать КТ и МРТ основания черепа, носоглотки, шеи, эндоскопический осмотр носоглотки, РИИ костной системы и мягких тканей.

Прогноз определяется стадией опухолевого поражения. При ранней диагностике и в начальных стадиях заболевания можно добиться выздоровления не менее чем у 80% больных, при более запущенных процессах возможность излечения резко уменьшается.

Глава 14 Опухоли слюнных желез

Код по МКБ-10 — С7-С8.

Эпидемиология. Опухоли слюнных желез у детей встречаются относительно редко и представлены преимущественно доброкачественными поражениями.

По данным различных исследователей, они составляют от 3 до 5% всех новообразований челюстно-лицевой области. Злокачественные опухоли слюнных желез составляют не более 2% среди злокачественных опухолей головы и шеи. Наиболее часто (80–85%) опухоль развивается в околоушной слюнной железе, реже — в поднижнечелюстной или малых слюнных железах. Как доброкачественные, так и злокачественные новообразования развиваются примерно одинаково в обеих половых группах.

Этиология и патогенез. Из многочисленных цитогенетических нарушений в опухолях слюнных желез у детей наиболее часто обнаруживают делеции длинного плеча 6-й хромосомы, а также различные нарушения 8-й и Y-хромосом. Имеется множество примеров возникновения неоплазий слюнных желез после облучения области головы и шеи детей по поводу других заболеваний. В детском возрасте встречаются, в основном, эпителиальные злокачественные опухоли (мукоэпидермоидная опухоль, ацинозно-клеточная опухоль и карциномы, чаще аденокарцинома и цилиндрома). Опухоли мезенхимального происхождения (ангио-, рабдомио- и веретеноклеточная саркома) бывает трудно расценить как происходящие из ткани слюнных желез, поскольку к моменту установления диагноза в процесс уже вовлечена целиком околоушно-жевательная область.

Злокачественные опухоли мезенхимального строения наблюдаются у детей 4–7-летнего возраста. Злокачественные эпителиальные новообразования развиваются, как и смешанные опухоли, в более старшем возрасте.

Классификация. Международная гистологическая классификация опухолей слюнных желез (1991 г.) представлена в табл. 14.1.

Таблица 14.1. Международная гистологическая классификация опухолей слюнных желез, 1991 г.

Доброкачественные эпителиальные (аденомы)	Злокачественные эпителиальные
Плеоморфная аденома (смешанная опухоль)	Ацинозноклеточная карцинома
Миоэпителиома (миоэпителиальная аденома)	Мукоэпидермоидная карцинома
Базальноклеточная аденома	Аденоидно-кистозная карцинома (цилиндрома)
Аденолимфома (Уортина опухоль)	Полиморфная низкой степени злокачественности карцинома
Онкоцитома (онкоцитарная аденома)	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
Канакулярная аденома	Базальноклеточная аденокарцинома
Сквамозная аденома	Сквамозная карцинома
Протоковая папиллома	Папиллярная цистаденокарцинома
Инвертированная протоковая аденома	Муцинозная аденокарцинома
Сиалоаденома	Онкоцитарная карцинома
Цистаденома	Карцинома слюнного протока
Муцинозная цистаденома	Аденокарцинома (неспецифическая)
Неэпителиальные опухоли	Злокачественная миоэпителиома (миоэпителиальная карцинома)
Ангиомы (гемангиома, гемангиоперицитома)	Карцинома в плеоморфной аденоме (злокачественная смешанная опухоль)
Липомы	Плоскоклеточная карцинома
Невральные опухоли (неврилеммома, нейрофиброма)	Мелкоклеточная карцинома
Другие доброкачественные опухоли	Недифференцированная карцинома
Неклассифицируемые опухоли	Другие карциномы
Опухолеподобные поражения: доброкачественное лимфоэпителиальное поражение, онкоцитоз, сиалоаденоз, некротическая сиалометаплазия (инфаркт слюнных желез), киста слюнных желез, хронический склерозирующийся сиалоаденит поднижнечелюстной слюнной железы (опухоль Кюттнера), кистозная лимфоидная гиперплазия AIDS (синдром иммунодефицита).	Саркомы (ангиогенная саркома, РМС, веретеноклеточная саркома)
	Злокачественные лимфомы
	Вторичные опухоли (метастатические поражения)

Международная классификация TNM (2002 г.) существует только для опухолей больших слюнных желез. Символ Т определяет размеры и распространенность опухоли.

T_1 — включает опухоли не более 2 см в наибольшем измерении без распространения за пределы железы.

T_2 — опухоль до 4 см в наибольшем измерении без распространения за пределы железы.
T_3 — опухоль от 4 до 6 см в наибольшем измерении и/или с распространением за пределы паренхимы без поражения VII нерва.
T_{4a} — опухоль более 6 см в наибольшем измерении с распространением за пределы парехимы, на кость нижней челюсти, наружный слуховой проход и/или с поражением VII нерва.
T_{4b} — опухоль распространяется на основание черепа, крылонебное пространство, внутреннюю сонную артерию.

Символ N обозначает регионарные лимфатические узлы.
N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.
N_0 — нет признаков поражения регионарных лимфоузлов.
N_1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и в наибольшем измерении.
N_2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфоузлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стиороны до 6 см в наибольшем измерении.
N_{2a} — метастазы в одном лимфатичеком узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.
N_{2b} — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.
N_{2c} — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.
N_3 — метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

Символ M обозначает отдаленные метастазы.
M_x — недостаточно данныхдля определения отдаленных метастазов.
M_0 — нет признаков отдаленных метастазов.
M_1 — имеются отдаленные метастазы.

Классификация по стадиям:
I — $T_1 N_0 M_0$;
II — $T_2 N_0 M_0$;
III — $T_3 N_0 M_0$; $T_1 N_1 M_0$; $T_2 N_1 M_0$; $T_3 N_1 M_0$;
IVA — $T_1 N_2 M_0$; $T_2 N_2 M_0$; $T_3 N_2 M_0$; $T_{4a} N_0 M_0$; $T_{4a} N_1 M_0$; $T_{4a} N_2 M_0$;
IVB — T_{4b} любая N M_0; любая T $N_3 M_0$; $T_{4ab} N_3 M_0$;
IVC — любая T, любая N, M_1.

Клиническая картина. Клиническое течение опухолей слюнных желез зависит от локализации, распространенности и морфологического вида. Как правило, развитие доброкачественных и даже злокачественных опухолей

слюнных желез отличается довольно медленным клиническим течением. Новообразования могут быть расположены поверхностно или в глубоких отделах слюнных желез.

Чаще других развиваются смешанные опухоли, преимущественно в околоушной слюнной железе. Поражение всегда односторонее. Опухоль безболезненна, относительно подвижна, кожа над ней не изменена, консистенция плотно-эластическая.

В детском возрасте встречается мукоэпидермоидный рак, обладающий своеобразным клиническим течением. Опухоль в большей степени встречается у девочек и чаще поражает околоушную и поднижнечелюстную слюнные железы. В отличие от доброкачественных опухолей отмечается инфильтрация кожи, ограничение смещаемости, плотная консистенция новообразований, в ряде наблюдений — болевой синдром. Иногда опухоль достигает значительных размеров и обладает инфильтративным ростом. Особенность мукоэпидермоидных раков — выраженная тенденция к рецидивированию, несмотря на проведение радикальных операций.

Ацинозноклеточные опухоли слюнных желез являются крайне редкими наблюдениями в детском возрасте. По клинике трудно отдифференцировать этот вариант новообразования от смешанной опухоли, аденокарциномы или аденокистозной карциномы (цилиндромы), которые также редко встречаются у детей.

Аденокарцинома и цилиндрома чаще поражает малые слюнные железы. Выявляемость этих новобразований довольно ранняя, так как пациенты обращают внимание, прежде всего, на чувство дискомфорта в полости рта при приеме пищи и разговоре.

Опухоли поднижнечелюстной слюнной железы обладают аналогичным клиническим течением, но в отличие от опухолей околоушной железы значительно чаще их принимают за воспалительные изменения, сиалоадениты и баналные лимфадениты.

Диагностика

Анамнез. Клиническое течение заболевания довольно медленное. В связи с этим возможны ошибки в правильной интерпретации диагноза врачами. Пациенты замечают наличие безболезненного узлового образования, когда оно достигает 1–2 см, в области околоушной или поднижнечелюстной слюнной железы. Но могут быть жалобы на чувство дискомфорта в полости рта при приеме пищи и разговоре.

Первоначально почти во всех случаях наличие объемного процесса расценивается как неспецифический паротит или лимфаденит, и дети получают противовоспалительную терапию и физиотерапевтическое лечение.

Лабораторно-инструментальные исследования. Для диагностики новообразований слюнных желез необходимо использовать комплекс диагностических мероприятий: осмотр и пальпацию, ультразвуковое и цитологическое исследования, в некоторых случаях необходимо использовать КТ или МРТ с

контрастированием, особенно при значительной распространенности опухолевого процесса, при поражении глоточного отростка околоушной слюнной железы. При отсутствии такой возможности целесообразно выполнить рентгенографию с контрастированием (сиалография). Эти методы дают возможность определить состояние слюнных протоков, их сдавление, оттеснение, дефекты наполнения, разрушения паренхимы слюнных желез и слюнных протоков, а также определиться с синтопией новообразования, что чрезвычайно важно при планировании хирургического лечения. УЗ-эхография околоушно-жевательной области, подчелюстного треугольника и других отделов шеи обнаруживает наличие объемного образования, указывает его размеры, структуру и плотность. Под контролем ультразвукового датчика более уверенно можно провести аспирационную пункцию подозрительных участков слюнных желез, с последующим цитологическим исследованием. Однако отсутствие в пунктате указаний на наличие злокачественных клеток зачастую не является абсолютно достоверным. В связи с этим бывает необходимым проведение открытой биопсии, с морфологическим исследованием, после чего определяется оптимальная тактика хирургического или другого вида лечения.

Дифференциальную диагностику опухолей слюнных желез необходимо проводить с кистами, воспалительными процессами, актиномикозом, туберкулезом, неспецифическими лимфаденопатиями. Нельзя также упускать из вида возможность метастатического поражения околоушных, подчелюстных и верхних югулярных лимфоузлов при других злокачественных новообразованиях, в первую очередь при раке носоглотки, ротоглотки и ретинобластоме.

Пример формулировки диагноза: аденокарцинома слюнных желез, стадия $T_3 N_1 M_0$.

Лечение. Цель — выздоровление, улучшение выживаемости больных в запущенных стадиях.

Показание к госпитализации: проведение оперативного или комбинированного лечения.

Большинство злокачественных опухолей слюнных желез проявляют резистентность к ЛТ и ХТ, в связи с чем основным методом их лечения является операция. При небольших размерах новообразований и при поверхностном их расположении производится резекция слюнных желез. При более глубокой локализации и более обширном поражении целесообразно проведение субтотальной резекции в плоскости ветвей лицевого нерва. В случаях рецидивов и при опухолях больших размеров проводится паротидэктомия, при этом отмечаются существенно более значительные трудности при выделении ветвей лицевого нерва. В некоторых случаях производится резекция глоточного отростка околоушной слюнной железы. При этом используется подчелюстной разрез кожи, тупым путем выделяется опухоль от глоточной стенки, основания черепа, окружающих тканей, вывихивается в рану и производится резекция.

Для лечения злокачественных новообразований чаще используется комбинированный метод с применением на первом этапе дистанционной гамма-терапии. СОД на опухоль составляет 30–40 Гр. При небольших новообразованиях возможно проведение резекции или субтотальной резекции околоушной слюнной железы. При опухолях больших размеров необходимо проведение паротидэктомии. При возможности лицевой нерв сохраняется. В случае вовлечения лицевого нерва в опухолевый процесс необходимо выполнять его резекцию. В послеоперационном периоде, в зависимости от морфологического ответа, возможно дополнительное облучение послеоперационного ложа опухоли до СОД 50–55 Гр.

При наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов проводится также комбинированное лечение с включением в зону облучения регионарного коллектора шеи и с последующим фасциально-футлярным иссечением лимфоузлов и клетчатки шеи на стороне поражения.

При неоперабельных новообразованиях проводится радиотерапия, а также попытки системной ПХТ с использованием таких препаратов, как доксорубицин, цисплатин, карбоплатин, блеомицин, метотрексат и др. Результаты подобной терапии нельзя назвать удовлетворительными.

Дальнейшее ведение: наблюдение онколога, проведение УЗИ, РИИ мягких тканей.

Прогноз: смертность от рака слюнных желез у детей низкая. Двух- и пятилетняя выживаемость составляют соответственно 100 и 90 %. Прогноз хуже при карциномах слюнных желез, результаты зависят, в основном, от стадии заболевания и лечения.

Глава 15 Меланома

Меланома — агрессивная злокачественная опухоль нейроэктодермальной природы, которая может располагаться на любом участке поверхности тела.

Эпидемиология. Меланому детского возраста можно разделить на следующие группы: врожденную (развившуюся до рождения), неонатальную или инфантильную (от рождения до 1 года), детскую (от 1 года до полового созревания) и меланому подростков (от полового созревания). Врожденная меланома составляет очень малую часть меланомы детского возраста и представляет собой заболевание, диагностируемое при рождении или в неонатальном периоде. В 3,8% меланомы у детей выявляется в возрасте 1–4 года, в 5,7% — в 5–9 лет, в 17,3% — в 10–14 лет и в 73,2% — в возрасте 15–19 лет.

Меланома у детей и подростков в 94–96% случаев возникает на коже. Увеальная меланома составляет до 3–3,5% случаев, исключительную редкость у детей представляет собой меланома слизистых.

Злокачественная меланома кожи — одна из наиболее быстро растущих по частоте форм злокачественных опухолей в мире, в том числе и в России. Хотя дети заболевают злокачественной меланомой кожи значительно реже взрослых, эта опухоль и в детской популяции, особенно среди подростков, представляет существенную проблему для здравоохранения. Например, в США злокачественная меланома кожи входит в 10 наиболее частых злокачественных новообразований среди белого населения в возрасте 0–14 лет, а у подростков (15–19 лет) занимает четвертое (у девочек) и шестое (у мальчиков) места. Меланома крайне редко встречается в возрасте до 10 лет. Резкий рост заболеваемости меланомой происходит в период полового созревания и бо-

лее выражен у девочек: если в младшей возрастной группе (1–4 года) преобладают мальчики (61%), то с возрастом доля девочек увеличивается (до 57% у подростков). Как и среди взрослых, меланома в детском возрасте встречается преимущественно среди лиц европеоидной расы.

В последние десятилетия прошлого века произошли значительные изменения заболеваемости злокачественной меланомой кожи среди взрослого и детского населения. Быстрый рост заболеваемости детей наблюдался в Австралии, США, Швеции, Дании и других странах Европы. В настоящее время самая высокая заболеваемость злокачественной меланомой кожи в возрастных группах 0–14 и 15–19 лет отмечается в Австралии (2,6 и 46 на 1 млн) и в Новой Зеландии (31 на 1 млн подростков). В северном полушарии наибольшая заболеваемость в этих возрастных группах наблюдается среди белого населения США (1,9 и 15,3 на 1 млн), в Дании (2,0 и 22,2) и Канаде (1,5 и 10,2).

В России меланома кожи среди детей и подростков составляет 4,7 и 6,6% в структуре злокачественных новообразований этих возрастных групп. Средний уровень заболеваемости детей и подростков, наблюдаемый в России за последнее десятилетие, относительно невысок (0,65 и 6,95 на 1 млн населения).

Патогенез и генетические механизмы. Первичная меланома развивается в результате злокачественной трансформации непосредственно меланоцитов или малигнизации предшествующего меланоцитарного образования. В настоящее время не вызывает сомнения, что опухоль возникает в результате многоступенчатого процесса накопления генетических изменений, включая активацию онкогенов, инактивацию генов-онкосупрессоров злокачественности и повреждения механизмов репарации ДНК. Наиболее хорошо описанные мутации, ассоциированные с меланомой, вовлекают сигнальные пути CDKN2A/Ретинобластома (Rb) и p53, меланокортин-1 рецептор (MC1R) и сигнальные пути RAS/RAF/MAP киназы.

В ранних исследованиях были описаны ассоциации семейных меланом с клинически атипичными невусами. В последующих генетических исследованиях было установлено, что у 25–50% пациентов с семейной меланомой выявляются герминальные мутации в гене CDKN2A, расположенном на хромосоме 9p21. Локус CDKN2A кодирует протеины-супрессоры p16/INK и p14/ARF, участвующие в регуляции клеточного роста и апоптоза через Rb- и p53-пути соответственно. Мутации гена CDKN2A обнаруживаются в 1,6% детских меланом и в 10% взрослых. Также выявляются герминальные мутации в циклин-зависимой киназе 4 (Cdk-4) — локусе, генетически взаимодействующем с CDKN2A. В норме Cdk-4 ингибируется p16/INK4A, а при его мутации становится резистентным и действует как аутосомно-доминантный онкоген.

Другой генетический локус меланокортин-1 рецептор (MC1R), ассоциированный с предрасположенностью к меланоме, связан со светлой кожей, рыжими волосами, веснушками. MC1R экспрессируется на поверхности меланоцитов и служит рецептором для мелано-стимулирующего гормона, связывание которого приводит к переключению от красно-желтого феомеланина к коричнево-черным эумеланинам. Мутация этого гена приводит к 2–16-кратно-

му увеличению риска заболеть меланомой. Установлено также, что мутации MC1R ассоциированы с повышением частоты мутации CDKN2A.

Мутации гена BRAF, участвующего в сигнальной трансдукции RAS/RAF/MAP киназы, выявлены как в невусах, так и в меланомах, возникающих на пораженной солнцем коже. Независимо от наличия или отсутствия солнечного поражения кожи для меланом, развившихся у пациентов с MC1R, значительно повышена вероятность иметь также и BRAF-мутации.

К патогенетическим особенностям меланомы детского возраста относятся более высокие, чем у взрослых, уровни микросателлитной нестабильности генома и потери гетерозиготности опухолевой ДНК (хотя различие не достигает статистической значимости), а также более высокая частота утраты аллелей в 11q23 (предположительно в связи с развитием опухоли в более раннем возрасте). Высокий уровень микросателлитной нестабильности, выявленный в меланомах у детей, может способствовать росту спонтанных мутаций как в онкогенах, так и в генах-супрессорах. Высокая частота потери гетерозиготности в локусах генов TP53, RB1 и BRCA1 как в детской, так и во взрослой меланоме, может отражать их инактивацию и роль в патогенезе меланомы.

Предмеланома и факторы риска

Гигантские врожденные невусы (ГВН) являются предшественниками образований, из которых меланома может развиваться в детском возрасте. Эти редкие врожденные аномалии встречаются менее чем в 1 случае на 20 000 родов. ГВН представляют собой крупную бляшку с неровной шершавой поверхностью неправильной, неоднородной пигментацией, чаще всего локализуются на туловище, голове или шее и обычно сопровождаются гипертрихозом. Кроме того, для ГВН характерны маленькие сателлитные меланоцитарные образования, окружающие основной невус. Для описания ГВН используются разнообразные критерии: отдельные авторы называют ГВН невусы, занимающие более чем 2% поверхности тела, другие — невусы более 20 см в диаметре; иногда ГВН называют невусы, которые слишком велики для того, чтобы их можно было хирургически удалить одномоментно, либо образования, которые приведут к значительным деформациям, если выполнить их иссечение. Некоторые ГВН располагаются соответственно дерматомам и покрывают значительную часть тела, что дает им такое описательное название, как «невус-купальник» или «невус-одеяние». Поскольку ГВН образуются вследствие нарушения развития или миграции плюрипотентных клеток нервного гребня, внутри этих образований можно обнаружить богатое разнообразие гистологических типов клеток. В свою очередь, это приводит к образованию меланоцитарных опухолей, которые обладают более широким спектром морфологических особенностей по сравнению с обычными гистологическими типами меланомы, а также к редкому образованию немеланоцитарных опухолей. ГВН могут распространяться глубоко в дерму, подкожную клетчатку и мышечную ткань, что делает трудной задачу раннего выявления кожной опухоли. Хотя точный риск злокачественной трансформации в ГВН на протяже-

нии жизни неизвестен, считается, что этот риск варьирует от 5 до 20%. Точная оценка данного риска затрудняется по нескольким причинам, включая редкость данного заболевания, большую вариабельность в критериях оценки размеров в разных исследованиях, а также включение большого числа больных, которые подвергались различным вариантам лечения, потенциально способных повлиять на естественное течение ГВН. Большая часть меланом, которые развиваются в ГВН, развивается до полового созревания, в том числе 50% — в возрасте от 3 до 5 лет.

Малые и средние врожденные невусы. Малые (до 1 см) и средние (1–3 см) врожденные невусы встречаются намного чаще, чем ГВН. Так, малые врожденные невусы обнаруживают приблизительно у 1% новорожденных. Точный риск развития меланомы из данных образований в настоящее время является предметом споров. Меланомы, ассоциированные с малыми врожденными невусами, часто имеют эпидермальное происхождение, поэтому их намного легче обнаружить визуально при обычном клиническом осмотре в отличие от меланом, развивающихся в дерме или подкожной клетчатке из ГВН. Малые и средние врожденные невусы, судя по всему, не являются значимым фактором риска развития меланомы у детей, поскольку практически все описанные случаи меланомы развились в них после наступления полового созревания.

Иногда меланома может образовываться как первичная опухоль в ЦНС у детей, которые страдают **нейрокожным меланозом**. Нейрокожный меланоз представляет собой расстройство, характеризующееся наличием лептоменингеального меланоза у больных, которые имеют либо множественные (≥ 3), либо больших размеров (> 20 см в диаметре) врожденные невусы. Неврологический дефицит обычно наблюдается на ранних этапах жизни и является следствием доброкачественного или злокачественного роста меланоцитов в органах ЦНС. Большое проспективное исследование, в котором наблюдались пациенты с ГВН, продемонстрировало кумулятивный 5-летний риск развития симптомного нейрокожного меланоза на уровне 2,5%. Данное заболевание наблюдается почти исключительно у больных с локализацией невусов в области головы и шеи или по средней линии спины. Считается, что приблизительно у половины людей с нейрокожным меланозом развивается первичная меланома ЦНС.

Врожденные факторы риска наблюдаются примерно в 50% меланом детского возраста. Кроме ГВН, малых и средних невусов к ним относятся также фенотипические характеристики кожи (см. далее фототипы кожи по Фитцпатрику), множественные (> 50) невусы, семейный синдром множественных диспластических невусов, семейная меланома и пигментная ксеродерма.

К предшественникам меланомы относят также диспластический невус (спорадический или наследуемый по аутосомно-доминантному типу), злокачественный голубой невус.

Как и у взрослых, ультрафиолетовое излучение является важным экзогенным фактором в возникновении меланомы у детей. Так, у пациентов с пигментной ксеродермой (аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным

дефектом репарации ДНК при повреждении кожи ультрафиолетовым излучением, который проявляется обычно на первом или втором году жизни) риск развития меланомы в 2 000 раз выше по сравнению с общей популяцией.

Иммуносупрессия, вызванная гематологическим заболеванием, инфекцией или (наиболее часто) трансплантацией органов или костного мозга) в 3–6 раз повышает риск развития меланомы у пациентов детского возраста. Имеются данные о возникновении меланомы в зонах терапевтического облучения первичных злокачественных опухолей у детей, значительное увеличение заболеваемости меланомой наблюдается после облучения всего тела ребенка при ТКМ.

Стадирование и классификация (табл. 15.1)

Международная классификация болезней (МКБ-10) — код С43.

Для характеристики первичной опухоли используют микростадирование по Кларку и Бреслоу. Оценивается также наличие изъязвления поверхности опухоли.

Уровни инвазии опухолевых клеток по Кларку (W. Clark, 1967):

I — опухолевые клетки находятся над базальной мембраной (***in situ***);
II — инвазия опухолевых клеток в папиллярный (сосочковый) слой дермы;
III — инвазия опухолевых клеток в промежуточный слой между папиллярным и ретикулярным слоями дермы;
IV — инвазия опухолевых клеток в ретикулярный слой дермы;
V — инвазия опухолевых клеток в подкожную жировую клетчатку.

Толщина опухоли по Бреслоу (A. Breslow, 1970). Показатель Бреслоу определяет толщину опухоли (глубину, на которую клетки меланомы проникли вглубь кожи), измеряется в мм и оценивается как ≤ 1,0 мм, 1,01–2,0, 2,01–4,0, > 4,0 мм.

TNM-классификация меланомы кожи (6-я ред., 2002., AJCC Cancer Staging Handbook) (см. табл. 15.1).

Изменения и дополнения классификации TNM и стадирования (в 7-й ред., 2010 г., AJCC Cancer Staging Handbook)**.** Для меланомы кожи в классификации T вместо уровня инвазии по Кларку используется число митозов: T1a = без изъязвления и число митозов < 1/мм²; T1b = с изъязвлением или число митозов ≥ 1/мм². В классификации **N** уточнены критерии микро- и макрометастазов: микрометастазы диагностируются после биопсии сторожевого лимфатического узла; макрометастазы — диагностируются клинически с последующим патоморфологическим подтверждением. По сравнению с 6-й редакцией изменились стадии IIIB и IIIC:

IIIB	T1-4b	N1a	M0	IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2a	M0		T1-4b	N2b	M0
	T1-4a	N1b	M0		T1-4b	N2c	M0
	T1-4a	N2b	M0		Любое T	N3	M0
	T1-4a	N2c	M0				

Добавлены Т-классификация и стадирование *мукозальной меланомы* для области головы и шеи (*upper aerodigestive tract*):

Т-классификация *	Стадия	
T3: Эпителий/подслизистая основа (мукозальная болезнь) T4a: Глубокие мягкие ткани, хрящи, кости, кожные покровы T4b: Головной мозг, нервные оболочки, основание черепа, нижние черепные нервы, межчелюстное пространство, сонная артерия, превертебральное пространство, средостение, хрящи, скелетные мышцы или кости	Стадия III	T3, N0
	Стадия IVA	T4a, N0 T3-T4a, N1
	Стадия IVB	T4b, любое N
	Стадия IVC	Любое T, любое N, M1

* Мукозальные меланомы очень агрессивны, поэтому T1 и T2 и стадии I и II не применимы.

Таблица 15.1. TNM-классификация меланомы кожи (6-я ред., 2002)

Т классификация	Толщина по Бреслоу	Изъязвление, уровень инвазии по Кларку
T1	≤ 1,0 мм	T1a: Без изъязвления и уровень инвазии II/III T1b: С изъязвлением или уровень инвазии IV/V
T2	1,01–2,0 мм	T2a: Без изъязвления T2b: С изъязвлением
T3	2,01–4,0 мм	T3a: Без изъязвления T3b: С изъязвлением
T4	> 4,0 мм	T4a: Без изъязвления T4b: С изъязвлением
N-классификация	***Число вовлеченных лимфоузлов***	***Метастатазы***
N1	1	N1a: Микрометастаз * N1b: Макрометастаз **
N2	2–3	N2a: Микрометастазы * N2b: Макрометастазы ** N2c: Транзитные/сателлитные *** метастазы без метастатических лимфоузлов
N3	≥ 4, или конгломерат лимфоузлов, или транзитные/сателлитные метастазы с метастатическими лимфоузлами	
M-классификация	***Локализация отдаленных метастазов***	***Уровень ЛДГ в сыворотке крови***
M1a	Кожные, подкожные, в лимфоузлы	Норма
M1b	Метастазы в легкие	Норма
M1c	Внелегочные висцеральные метастазы	Норма
	Любые отдаленные метастазы	Повышен

* Микрометастазы диагностируются после удаления сторожевого лимфатического узла или профилактической лимфаденэктомии.

** Макрометастазы определяются клинически с последующим морфологическим подтверждением после терапевтической лимфаденэктомии или при экстракапсулярном росте.

*** Сателлиты — микроскопические очаговые скопления клеток меланомы диаметром более 0,05 мм, четко отграниченные от основного инвазивного компонента меланомы нормальной дермой или клетчаткой и расположенные от первичной опухоли на расстоянии не менее 0,3 мм; транзитные метастазы — опухолевые узлы любого размера, расположенные в коже на расстоянии более 2 см от первичной опухоли.

Таблица 15.2. Стадирование (6-я ред., 2002., AJCC Cancer Staging Handbook)

Клиническое *				Патоморфологическое **		
0	*Tin situ*	N0	M0	*Tin situ*	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III***	Любое T	N1, N2, N3	M0			
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Любое T	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	Любое M1	Любое T	Любое N	Любое M1

* Клиническое стадирование включает микроскопическое стадирование первичного очага (после полного удаления первичной опухоли) и клинико-рентгенологическую оценку региональных и отдаленных метастазов.

** Патоморфологическое стадирование включает микростадирование первичной опухоли и патоморфологического исследования лимфоузлов после частичной или полной лимфаденэктомии (за исключением пациентов со стадией 1А, для которых патоморфологическое исследование лимфатических узлов не требуется).

*** Стадия III оценивается на основании морфологической характеристики пораженных лимфатических узлов.

Клиническая картина. Меланома у детей и подростков, как правило, возникает на коже (в 94–96% случаев). Увеальная меланома составляет до 3–3,5% случаев, метастазы меланомы без выявленного первичного очага обнаруживаются менее чем в 1%. Меланома слизистых представляет собой исключительную редкость у детей. В связи с крайней редкостью увеальной меланомы и меланомы слизистых практически все литературные данные касаются меланомы кожи.

Анатомическое распределение меланомы кожи варьирует в зависимости от возраста и пола. У детей до 5 лет меланома чаще локализуется в области головы и шеи (38% случаев), реже на нижних конечностях (21%) и туловище (19%). К 15–19 годам чаще всего наблюдается меланома кожи туловища (37%), реже на голове/шее (20%) и конечностях (19–21%), причем у мальчиков чаще поражаются верхние, а у девочек нижние конечности.

На момент постановки диагноза у детей до 10 лет более вероятны, чем у подростков и взрослых, большая толщина опухоли, узловая форма и метастатическая болезнь.

Меланомы у детей и подростков могут быть врожденными или развиться на неповрежденной коже, или в предшествующем невусе. Врожденная меланома может быть *de novo*, приобретенной трансплацентарным путем от матери с метастатической болезнью или развившейся в большом или ГВН. Приобретенная трансплацентарным путем меланома характеризуется обычно мультиорганным поражением новорожденного и высокой смертностью. Диагностика меланомы во врожденном невусе может быть затруднена из-за наличия в некоторых доброкачественных образованиях клинических и гистологических признаков, симулирующих злокачественную меланому.

Основной клинической чертой меланомы является наличие пигментного очага на коже, который появился недавно и стал изменяться. В подавляющем большинстве меланомы имеют отчетливые, слегка приподнятые края, хотя в некоторых новообразованиях, особенно в злокачественном лентиго и акрально-лентигиозной меланоме, край опухоли неясный, как бы «размытый». В отличие от многих доброкачественных образований меланома имеет различную окраску. Ее цвет может быть светло- и темно-коричневым, появление черного цвета свидетельствует о накоплении меланина в верхних слоях эпидермиса, черного с синим — о накоплении меланина в дерме. Беспигментная меланома выглядит как безвредная увеличивающаяся в размере розово-красная папула. Кожные проявления врожденной трансплацентарной меланомы имеют форму маленьких сине-черных пятен, узлов или больших солидных образований.

Для адекватной диагностики меланомы у детей требуется высокая степень клинического понимания и настороженности. Известные местные ранние признаки заболевания в большинстве случаев включают большие размеры (> 7 мм), быстрый рост опухоли, асимметрию, изменение цвета, кровоточивость, изъязвление, боль, жжение, лимфаденопатию. Однако для детского возраста эти признаки менее специфичны, опухоль может протекать бессимптомно с картиной пиогенной гранулемы, доброкачественного или диспластического невусов, невуса Спитца, гемангиомы или бородавки. В отличие от взрослых 50% меланом детского возраста являются амеланоцитарными, существенно чаще, чем у взрослых, наблюдается нодулярная форма меланомы (30–40%). В связи с этим традиционные критерии диагностики меланомы (асимметрия, неравномерные границы, диаметр и пигментация) не являются столь же надежными для детей, как для взрослых, особенно в препубертатном возрасте. К поздним признакам заболевания относятся: появление сателлитов, увеличение регионарных лимфатических узлов, выраженные симптомы интоксикации в стадии диссеминации.

Клинико-морфологическая классификация. Большинство злокачественных меланом в своем развитии проходят две стадии: длительную фазу радиального роста без образования опухолевого узла (медленный рост меланотических клеток, ограниченный эпидермисом или сосочковым слоем дермы) и фазу вертикального роста (глубокая инвазия дермы и подлежащих тканей, образование массивного опухолевого узла и развитие отдаленных

метастазов). Основными отличительными чертами меланом в фазе вертикального роста являются цитологическая атипия, наличие меланоцитов на всех уровнях эпидермиса, высокая частота митозов или атипические митозы, цитологическая и ядерная атипия, отсутствие созревания меланоцитов в глубоких слоях дермы, воспалительные реакции в дерме, некроз и изъязвление.

Морфологический спектр меланомы у детей широк и включает поверхностно-распространяющуюся, узловую, акрально-лентигинозную меланому типа злокачественного лентиго, а также необычные типы меланом.

Поверхностно распространяющаяся меланома — наиболее частая форма меланомы кожи. В стадии радиального роста характеризуется педжетоидным типом распространения эпителиоидных клеток в эпидермисе до сосочкового слоя дермы. Цитологически опухолевые клетки крупные, с обильной цитоплазмой, содержащей гранулы пигмента. В подлежащей дерме выражена лимфоцитарная инфильтрация. Стадия вертикального роста ассоциируется с формированием узла опухоли, его кровоточивостью и серозным отделяемым. Гистологически эта стадия характеризуется распространением опухолевых клеток в сосочковый, ретикулярный слои дермы и глубже. Опухолевые клетки менее пигментированы, воспалительный инфильтрат не столь выражен, как при радиальной фазе, и наблюдается лишь в латеральных участках. Клинически и гистологически чаще, чем другие формы меланомы, связана с предшествующими меланоцитарными невусами.

Узловая меланома — злокачественная опухоль из эпидермальных меланоцитов, развивается в виде опухолевого узла, проходит фазу вертикального роста без каких-либо признаков радиального роста. Может появиться быстро (от 4 мес. до 2 лет) на неизмененной коже (*de novo*) либо из пигментного невуса. Обычно характеризуется инвазией опухолевых клеток в глубокие слои дермы. Под микроскопом выявляются разнообразные типы клеток, складывающиеся в гнезда и гроздья. Вторая по частоте после поверхностно распространяющейся меланомы, обладает значительно худшим прогнозом. Частота узловой формы меланомы у детей (до 40%) существенно выше, чем у взрослых (25%).

Меланома типа злокачественного лентиго и десмопластическая/нейротропная меланома — чрезвычайно редкие формы меланомы у детей, возникающие у пациентов с пигментной ксеродермой, в основном, на поврежденной солнцем коже головы и шеи. В фазе радиального роста выделяют неинвазивную стадию (злокачественное лентиго) и начало инвазивного роста (переход в меланому типа злокачественного лентиго), фаза вертикального роста может развиваться в течение ряда лет. Лентиго-меланома характеризуется высокой плотности пролиферацией отдельных атипичных меланоцитов (в редких случаях гнезд) в пограничную дермо-эпидермальную зону, атрофией эпидермиса, в дерме нередки явления солнечного апоптоза. В инвазивном компоненте лентиго-меланомы чаще наблюдается веретеновидный тип клеток. Десмопластическая меланома — глубоко инвазивная веретеноклеточная меланома с выраженной коллагенизацией ст-

ромы. Гистологически обычно ассоциирована со злокачественным лентиго или атипичной меланоцитарной гиперплазией, характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией, невысокой частотой митозов, вариабельным плеоморфизмом. Нейротропная десмопластическая меланома характеризуется вовлечением нервов (преимущественный рост опухоли внутри эндонервия и вокруг мелких нервных волокон).

Акрально-лентигинозная меланома — редкая форма меланомы у детей, чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа, может быть беспигментной. По своим морфологическим особенностям в значительной степени сходна с поверхностно распространяющейся меланомой кожи и также имеет двухфазность развития, при этом отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует.

Мукозально-лентигинозная меланома — насчитывает от 3 до 4% от всей меланомы детского возраста. Обычно локализуется на слизистых полости рта и носа, половых органов, аноректальной области. По клиническим и морфологическим характеристикам сходна с акральной меланомой, имеет лентигинозные интраэпителиальные фазы роста и десмопластический/нейротропный инвазивный компонент с наличием преимущественно веретеновидных или дендритических клеток.

Необычные редкие типы меланом: десмопластическая (см. выше), невоидная и злокачественный голубой невус.

Невоидная (мелкоклеточная) меланома — редкая форма нодулярной меланомы с незначительной пролиферацией меланоцитов в эпидермисе и пролиферацией в дерме, симулирующей некоторые черты сложного или внутридермального невуса. Обычно непигментирована, характеризуется веррукозной или куполообразной формой, гнездовым или диффузным типом роста, утратой созревания, едва различимым плеоморфизмом, укрупненными ядрами, множественными митозами.

Меланома, растущая из голубого невуса, или злокачественный голубой невус — редкая форма у детей, локализующаяся преимущественно на коже головы и шеи, проявляющаяся в виде увеличивающихся в размере бляшек от темно-синего до черного цвета. Гистологически характеризуется целлюлярным, пластинчатым и экспансивным ростом атипичных веретеновидных или эпителиоидных меланоцитов. Присутствуют пигментированные дендритические клетки и меланофаги, часто в большом количестве. Наблюдаются некрозы и высокая митотическая активность. Опухоль глубоко инвазивна с плохим прогнозом. Может быть сходна с клеточным голубым невусом или ассоциирована с предшествующим обычным или клеточным голубым невусом, но с четким различием между доброкачественным и злокачественным поражением.

Спитцоидная меланома локализуется преимущественно на коже головы и шеи, клинически и морфологически сходна со Спитц-невусом — куполообразной формы образованием розового или желто-коричневого цвета, известного также как веретено-/эпителиоидный невус или как ювенильная ме-

ланома. Спитцоидная меланома разделяет некоторые цитологические черты Спитц-невуса (крупные веретеновидные и/или эпителиоидные клетки), но с выраженной архитектурной и клеточной атипией (большие размеры, асимметрия, нечеткие границы, изъязвление, глубокая инвазия, утрата зрелости с глубиной, значительный ядерный плеоморфизм и гиперхроматизм, глубокие митозы). В своем развитии проходит радиальную и вертикальную фазы. Отсутствие единого критерия для дифференциальной диагностики спитцоидных опухолей в 40% случаев приводит к неверному диагнозу.

Меланомы, растущие из врожденного меланоцитарного невуса, составляют 10–12% меланом детского возраста. Развитие меланомы из средних и малых врожденных невусов начинается в пубертатном возрасте с инвазией пограничной зоны между эпидермисом и дермой. Меланомы в ГВН — мелкоклеточные опухоли с веррукозной архитектурой, развиваются обычно в течение первой декады жизни и характеризуется глубокой инвазией дермы.

Диагностика

Анамнез. Необходимо учитывать следующие особенности: 1) какое у больного пигментное образование — врожденное или приобретенное (приобретенный невус малигнизируется (озлокачествляется) чаще); 2) какие имелись провоцирующие факторы — постоянная или одномоментная травматизация, субъективные ощущения после нее, менялся ли невус после травмы внешне; имелась ли перед изменением невуса активная инсоляция (длительное пребывание на солнце, в солярии и др.); имеется или была беременность (в том числе прерванная — самопроизвольные выкидыши, аборты); проводились ли на область, где находится пигментное образование, какие-либо физиотерапевтические процедуры; 3) как быстро увеличивалось данное пигментное образование — постепенно с ростом организма или одномоментно в относительно небольшой промежуток времени; 4) менялась ли со временем форма невуса, стали ли менее четкими его края, изменилась ли его окраска — от монохромной до полихромной как в более темную сторону, так и в более светлую, не появились ли какие-нибудь неприятные ощущения, такие как зуд, покалывание, жжение.

Оценка фототипа кожи по Т. Фицпатрику

Тип I — «кельтский»: очень светлая кожа розовато-бежевого или молочно-белого оттенка, характерно наличие на ней большого количества веснушчатых образований. Как правило, люди этого типа имеют светлые рыжеватые волосы, голубые и светло-серые глаза. Обладателям кожи данного фототипа не рекомендуется подвергать ее действию солнечных лучей: загореть чаще всего не удается, а вероятность получения солнечных ожогов очень высока, так как такая кожа мгновенно обгорает.

Тип II — «европейский светлокожий»: кожа светлая, иногда присутствуют веснушки. Цвет волос колеблется от светло-русых до светло-каш-

тановых, глаза, как правило, голубого, серого или зеленого оттенка. Представителям такого типа случается иногда слегка загореть, но чаще всего их кожа просто обгорает.

Тип III — «европейский темнокожий»: кожа, как правило, смугловатая или же цвета слоновой кости, практически без веснушек. Характерный цвет глаз — светло-карий, волос — от темно-русого блондина до светлого либо темного шатена. Кожа легко загорает и покрывается красивым и равномерным загаром. Однако следует осторожно контактировать с солнцем — возможны обгорания.

Тип IV — «средиземноморский»: натуральный оттенок кожи достаточно темный и смуглый, темный (карий или черный) цвет глаз, темно-коричневые или черные волосы. Кожа легко и хорошо поддается загару, он быстро схватывается и держится довольно длительный период времени. Такая кожа никогда не обгорает.

Тип V — «азиатский»: темно-коричневая кожа со слегка желтоватым оттенком, темные черные волосы. Кожа никогда не обгорает.

Тип VI — «африканский»: очень темный, иссиня-черный цвет кожи, черные волосы. Кожа никогда не обгорает.

Ранняя диагностика считается важным компонентом лечения и контроля заболеваемости меланомой кожи. Настороженность относительно возможности этого редкого заболевания среди детей является краеугольным камнем для его раннего обнаружения. У многих пациентов меланома диагностируется на стадии ***in situ*** или при небольшой толщине, благодаря чему эти дети имеют хорошие показатели выживаемости.

В большинстве случаев показанием для диагностики возможной меланомы являются изменения в невусе. Скрининговая (тестовая) система ABCDE, применяемая при оценке пигментного новообразования, включает: A — асимметрию пигментного пятна; B — неровность границ; C — неравномерность окраски; D — диаметр > 6 мм; E — рост (при динамическом наблюдении). В другую тестовую систему «Glasgow» входят 7 симптомов, основанных на изменении размеров, контуров, цвета образования или появлении у него воспаления, мокнущей или кровоточащей поверхности, субъективных ощущений в проекции образования и, наконец, наибольший размер его измерения > 7 мм. В настоящее время в клинической практике все шире используются более эффективные неинвазивные методы диагностики новообразований кожи, в том числе эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, а также один из новейших методов — спектрофотометрический интрадермальный анализ (сиаскопия и дерматосиаскопия), позволяющий с высокой вероятностью дифференцировать опухоли кожи, включая меланому.

Кожные образования, которые меняются на протяжении времени, кровоточат или выглядят необычно, требуют биопсии, при этом пункционный или «бритвенный» методы не применимы. Диагноз должен быть поставлен после

выполнения полной эксцизионной (в крайнем случае инцизионной) биопсии опухолевого образования с последующим морфологическим исследованием в специализированном онкологическом учреждении. Для оптимального морфологического описания биопсию кожных образований предпочтительно выполнять таким образом, чтобы в биоптате оказалась вся нодулярная часть образования. Гистологическое заключение должно включать максимальную толщину опухоли в мм по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, расстояние до краев резекции, наличие изъязвления и признаков регрессии. Для облегчения диагностики трудных случаев, таких как спитцоидная и невоидная меланома, может быть выполнен ИГХ-анализ. Эффективным методом диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи является биопсия сторожевого лимфатического узла.

Гистологическое исследование меланомы предусматривает определение параметров, влияющих на клиническое течение («biologic behaviour») меланомы и прогноз заболевания. К ним относятся форма роста, гистологический вариант, содержание/отсутствие пигмента, толщина опухоли по Бреслоу в мм, уровень инвазии по Кларку, а также такие характеристики, как наличие изъязвления, митотический индекс, сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия, выраженность лимфоидной инфильтрации, проявления спонтанной регрессии, наличие сателлитов, транзитных и других метастазов. При гистологическом исследовании также оценивается наличие/отсутствие элементов опухоли по краю удаленного фрагмента кожи. Наиболее важными факторами прогноза являются толщина опухоли по Бреслоу и изъязвление; для опухолей толщиной менее 1,0 мм учитываются уровень инвазии по Кларку и митотический индекс. Толщина опухоли по Бреслоу измеряется в мм с помощью оптического микрометра. При этом учитывается уровень инвазии по Кларку и максимальная толщина опухолевого узла. Изъязвлением считается отсутствие эпидермиса над опухолью. При этом определяются поверхностные грануляции, зоны некроза, фиброзно-лейкоцитарные наложения (эрозирование поверхности с сохранением части слоев эпидермиса не является изъязвлением). Митотический индекс оценивается по максимальному количеству митозов в 1 мм^2.

ИГХ-исследование меланомы позволяет уточнить диагноз, провести дифференциальную диагностику с другими меланоцитарными новообразованиями, выявить микрометастазы. ИГХ-исследование проводится с использованием моно- и поликлональных антител. В меланоцитарных опухолевых клетках экспрессируется Vimentin, протеин S100(A4), а также специфические меланоцитарные маркеры PanMelanoma, Melan-A, Melanosome, MITF-M, Tyrosinasa и др. К прогностическим маркерам меланомы относятся p53, Ki67, белки теплового шока, bcl 2, VLA, a-v/b-3 интегрины, CD 26, NM 23, E-кадхерин, циклин D1, циклин D3, p16-INK-4a, фактор VIII, CD31, CD34, подопланин, C-kit (CD117).

Молекулярно-генетическая диагностика меланоцитарных поражений кожи необходима в сложных случаях, для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных пигментных опухолей и опухо-

лей иного гистогенеза. Генетические нарушения выявляются по результатам FISH-исследования, которое определяет состояние генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6. Меланома характеризуется следующими параметрами: среднее количество гена CCND1 на ядро ≥ 2,5; частота ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т. е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) ≥ 63 %; частота ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 ≥ 31 %; среднее количество гена MYB на ядро ≥ 2,5. Генетические нарушения выявляются как на ранней стадии формирования опухоли, в фазе радиального роста, так и на более поздней — в фазе вертикального роста.

Дифференциальная диагностика. Одной из наиболее важных проблем изучения меланомы у детей и подростков является трудность дифференциального диагноза. Меланому кожи необходимо дифференцировать с другими образованиями, как доброкачественными, так и злокачественными (спитц-невус, травмированный врожденный или приобретенный невус, пиогенная гранулема, диспластический невус, травмированная бородавка, голубой невус, гемангиома, ангиокератома, тромбированная лимфангиома, келоид, себорейный кератоз, пигментированная базальноклеточная карцинома, злокачественная гистиоцитома, эмбриональная РМС).

Лечение. В настоящее время для лечения меланомы у детей применяются те же методы, что и для лечения взрослых больных. Одна из биологических особенностей меланомы — высокая резистентность к ХТ и ЛТ, поэтому ведущим в лечении меланомы кожи остается хирургический метод.

Хирургический метод является основным при лечении локальных (местных) форм меланомы кожи, у больных с более распространенным процессом операция применяется как первый этап лечения. Адекватное иссечение представляет собой наиболее часто применяемый способ хирургической тактики. Используются те же рекомендации по отступам, что и для взрослых: 0,5–1,0 см для меланомы *in situ*, 1 см для толщины опухоли ≤ 1,0 мм, 1–2 см для толщины 1,01–2,0 мм, 2 см для толщины > 2 мм (для лентиго-меланомы отступ может быть больше).

Биопсия сторожевого лимфатического узла используется для определения стадии опухолевого процесса, была введена в тактику хирургического лечения детей сразу же, как только была внедрена во взрослую клиническую практику. Рекомендуется всем пациентам с толщиной опухоли > 1 мм и с толщиной от 0,76 до 1 мм при наличии изъязвления или инвазии в ретикулярный слой дермы (IV степень по Кларку). Не рекомендуется при толщине опухоли < 0,76 мм ввиду малой вероятности вовлечения сторожевого лимфатического узла.

Лимфодиссекция остается стандартным лечением для больных с подтвержденным метастатическим поражением лимфатических узлов.

Иммунотерапия. Поскольку меланома кожи является иммуногенной опухолью, в 2000-х гг. стали активно разрабатываться различные виды иммунотерапии. В настоящее время биологическим агентом выбора для адъювантной терапии меланомы у взрослых пациентов является интерферон альфа. Послеоперационная стратегия лечения больных с высоким риском прогрес-

сирования меланомы (стадия IIB, IIC и III) включает лечение высокими дозами интерферона альфа-2b, участие в клинических исследованиях (в том числе с применением вакцин) и динамическое наблюдение. Результаты лечения небольших групп детей с меланомой высокого риска стандартным режимом, применяемым у взрослых (интерферон 20 млн МЕ/м^2/сут. внутривенно в дни 1–5 × 4 нед. с последующей поддерживающей фазой 10 млн МЕ/м^2/сут. п/к 3 дня в нед. на протяжении 48 нед.), показали меньший, чем у взрослых, уровень токсичности при достижении ответа на лечение. В другом исследовании высокодозной терапии интерфероном альфа детей с III стадией меланомы кожи с микроскопическим поражением лимфатических узлов 20-месячная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 90,9 и 74,1 % соответственно. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, требующие коррекции доз в фазе индукции и поддерживающей терапии, — нейтропения и повышение печеночных трансаминаз. Приведенные данные говорят о том, что лечение детей, страдающих меланомой кожи, высокими дозами интерферона возможно, однако вследствие небольшого числа больных в каждой серии и краткого периода наблюдения оценить в полном объеме эффективность данной терапии у детей пока не представляется возможным.

Противоопухолевые вакцины. Роль противоопухолевых вакцин в терапии меланомы у детей в настоящее время не определена. В последние годы исследовательские группы при клинических испытаниях вакцин не устанавливают обязательный возрастной барьер, допуская участие детей (с весом более 25 кг) при условии, что они отвечают всем другим критериям включения в исследование. Так, дети, страдающие меланомой кожи, были включены в недавние исследования мультивалентной (тирозиназа и gp-100) пептидной вакцины, где в качестве адъюванта применяли также ДНК (ГМ-КСФ). Клинические испытания продолжаются.

Одним из видов специфической иммунотерапии является вакцинотерапия на основе дендритных клеток. По данным многочисленных исследований I–II фазы клиническая эффективность дендритной вакцины при метастатической меланоме кожи может достигать 15–30 %. Данных по клиническим исследованиям дендритных вакцин у детей нет.

Химиотерапия. В детской онкологической практике уже длительное время безопасно применяются химиопрепараты, используемые в практике лечения взрослых больных меланомой кожи, такие как дакарбазин, темозоломид, цисплатин, винбластин, кармустин, ломустин, блеомицин. Известны обнадеживающие результаты небольших серий наблюдений по лечению диссеминированной меланомы комбинацией циклофосфамида, винкристина и дактиномицина, монотерапии дакарбазином местнораспространенной меланомы, локальной терапии мелфаланом локализованной и местнораспространенной меланомы. Однако в отношении текущей практики значение этих довольно старых наблюдений трудно оценить. Проведение клинических испытаний для оценки эффективности лечения меланомы у детей затруднено в связи с редкостью этой патологии в детском возрасте.

Лучевая терапия обычно не применяется при лечении первичного кожного очага. Иногда ЛТ назначается как адъювантный метод после удаления лимфатических узлов в целях уменьшения вероятности рецидива или на рубец после иссечения рецидива. ЛТ используется также в паллиативных целях для облегчения симптомов при метастазах в головной мозг или в кости, при компрессии спинного мозга.

Прогноз. По американским данным, основанным на Национальной базе данных злокачественных опухолей США, общая 5-летняя выживаемость (5-ОВ) пациентов, заболевших меланомой в возрасте < 20 лет, составляет приблизительно 60%. Наиболее значимым независимым фактором прогноза является стадия на момент выявления болезни: выживаемость с локализованной, региональной и диссеминированной меланомой составляет 93,6, 68 и 11,8% соответственно. У детей в возрасте 1–9 лет прогноз значительно менее благоприятен, чем у более старших пациентов (5-ОВ 77% по сравнению с 88%). Кроме того, у детей до 10 лет не наблюдается различий в выживаемости между мальчиками и девочками, тогда как у более старших пациентов прогноз для мужского пола менее благоприятный, чем для женского. Необходимо отметить, что у пациентов с локализованной стадией в возрасте от 1 до 20 лет толщина опухоли не является в отличие от взрослых значимым фактором прогноза (выживаемость больных при толщине опухоли < 1,5 мм [94 ± 1,2%] статистически не отличается от выживаемости для более толстых опухолей [92 ± 2%]).

Хотя для взрослых пациентов гистологический тип меланомы не является прогностическим фактором, у детей узловая и невоидная меланомы чаще ассоциируются с худшим прогнозом. Ухудшает прогноз локализация вне туловища и конечностей. Прогноз для детей с меланомой кожи, возникшей на фоне крупного врожденного невуса, неблагоприятен (65% пациентов умирает). 5-ОВ детей до 10 лет с метастатической спитцоидной меланомой составляет 88%, в возрасте 11–17 лет — 49%.

При сравнительном анализе случаев детской и взрослой меланомы (соотнесенных по толщине и году выявления) наблюдается более высокая вероятность позитивного сторожевого узла у детей, чем у взрослых (44 против 23,9%). Однако чрезвычайная редкость данного заболевания в детском возрасте пока не позволяет сделать достоверные выводы о прогностической значимости процедуры.

Наблюдение. Периодические дерматологические и физикальные осмотры обоснованы для всех детей, у которых ранее была выявлена меланома кожи. Преимущества лучевых методов диагностики с точки зрения раннего выявления прогрессирования болезни и, возможно, лучшего прогноза должны быть оценены с позиции рисков, связанных с потенциально мутагенным ионизирующим излучением при проведении КТ или ПЭТ.

Профилактика. Основным способом предупреждения развития меланомы считается своевременная ранняя диагностика и адекватное удаление пигментных невусов, особенно меланоопасной группы. К предшественни-

кам меланомы, по классификации ВОЗ, относятся диспластические невусы, пигментная ксеродерма, крупный врожденный меланоцитарный невус, клеточный голубой невус. Дети с ГВН и множественными диспластическими невусами, особенно в случаях семейного накопления, подлежат тщательному диспансерному наблюдению. Необходимо ограничение естественной инсоляции и искусственного ультрафиолетового облучения, особенно для лиц со светлой кожей и рыжеволосых. Целесообразна консультация специалиста по поводу любых изменений уже имеющихся невусов или вновь возникших образований, особенно пигментированных.

Профилактическое хирургическое иссечение представляет собой одну из методик, предлагаемой для снижения риска заболевания меланомой детей с ГВН. В некоторых центрах, однако, считают, что данный подход сопряжен со слишком активным хирургическим вмешательством для того, чтобы его можно было рекомендовать выполнять рутинно. А крупные размеры и локализация некоторых ГВН могут приводить к плохим косметическим результатам или даже к нарушению функции отдельных органов. Более того, сохраняются некоторые риски и после хирургического иссечения, поскольку клетки невусов могут распространяться глубоко под фасцию и проникать в мышцу, хрящи и даже в кости. Другие варианты лечения, такие как дермабразия, криотерапия, кюретаж, лазеротерапия, могут частично удалить данные образования и обладают удовлетворительными косметическими результатами, тем не менее эти методы не способны разрушить более глубокие слои невуса и не показали своего эффекта в отношении снижения риска развития меланомы. С учетом неопределенности в отношении степени злокачественного потенциала необходимость удаления малых врожденных невусов по-прежнему широко обсуждается. Вне зависимости от проводимого лечения клиническое наблюдение следует проводить на протяжении жизни у всех пациентов с ГВН.

Глава 16 Саркомы мягких тканей

Код по МКБ 10 — С49.

Опухоли мягких тканей остаются одним из труднейших разделов онкоморфологии. Это связано с большим числом нозологических форм и их вариантов, обусловленных многообразием гисто- и морфогенеза, сложностями дифференциального диагноза при наличии весьма близкой структурной и клеточной характеристики опухоли, разнообразием клинического течения и прогноза. По определению ВОЗ, под термином «опухоли мягких тканей» объединяются опухоли всех неэпителиальных внескелетных тканей, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, мононуклеарных фагоцитов, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности.

Эпидемиология. По данным мировой и российской статистики, ежегодно у 12–15 на 100 000 детей регистрируют злокачественные новообразования различной природы и локализации. И, хотя показатели заболеваемости относительно невысокие, социальная значимость онкологических заболеваний очень велика с учетом высокой смертности при этих заболеваниях, которая занимает 2-е место в структуре общей детской смертности. Значительную часть (40%) детей со злокачественными новообразованиями составляют пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (лейкозы, лимфомы). Другую группу составляют больные с солидными злокачественными опухолями: опухоли ЦНС — 16%, костей — 10%, саркомы мягких тканей — 8%, нейробластома — 7%, опухоли почки — 6%, печени — 4%, щитовидной железы — 2%, глаза и глазницы — 2%, слюнных желез — 1%, кожи — 1%, прочие опухоли — 11%. Таким образом, в структуре злокачественных новообра-

зований саркомы мягких тканей занимают 4-е место, уступая гемобластозам, опухолям ЦНС и новообразованиям забрюшинной области, составляя 8% от общего числа злокачественных новообразований детского возраста. У новорожденных и детей моложе 1 года этот вид опухолей наблюдается примерно в 12% случаев. Наиболее часто РМС встречается у детей в возрасте от 1 до 4 лет, другие саркомы мягких тканей — у младенцев до 1 года и подростков. Факторы повышенного риска заболеваемости саркомами мягких тканей.

Генетические: синдром Li-Fraumeni, нейрофиброматоз I типа, синдром Beckwith—Wiedemann, наследственная ретинобластома, синдром невоидной базально-клеточной карциномы и синдром Costello.

Радиационное, в том числе рентгеновское, излучение в процессе обследования во время беременности.

Инфекционные и иммунизационные: лечение антибиотиками во время беременности, ВИЧ-инфекция, ВЭБ-инфекция.

Асоциальный образ жизни — употребление отцом и матерью марихуаны, употребление матерью кокаина. Употребление матерью стероидов способствует повышению риска заболеваемости саркомами мягких тканей.

Классификация. Практически все новообразования мягких тканей у детей мезенхимального происхождения. Первая гистологическая классификация опухолей мягких тканей ВОЗ появилась в 1969 г. Последнее издание классификации ВОЗ (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems — ICD) по патологии и генетике опухолей мягких тканей издано в 2002 г. под редакцией D.M. Fletcher, K.K. Unni и F. Mertens. В табл. 16.1 согласно классификации ВОЗ представлены злокачественные опухоли мягких тканей.

Детские онкологи разделяют злокачественные новообразования мягких тканей согласно Международной классификации детских злокачественных опухолей (the International Classification of Childhood Cancer — 3rd ed. (ICCC-3) на 2 группы: РМС, встречающаяся более чем в половине случаев всех опухолей мягких тканей, и опухоли, отличные от РМС, к которым относятся фибросаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома, дерматофибросаркома протуберанс, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная шваннома и саркома Капоши. Основой лечебной тактики опухолей мягких тканей в настоящее время служит точная информация о топике опухоли, ее точных размерах, взаимоотношении с нервами и сосудами и гистологическом варианте с обязательной оценкой степени злокачественности и уровня дифференцировки, кодируемого индексом G. Чрезвычайно важный морфологический показатель степени злокачественности опухолей мягких тканей (G) складывается из нескольких составляющих: дифференцировки опухоли, числа митозов и площади некротических повреждений (согласно классификации Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer — FNCLCC, 1997 г.).

A. Дифференцировка опухоли.

1 балл — саркомы, весьма напоминающие нормальную дефинитивную ткань взрослого (например, лейомиосаркома низкой степени злокачественности).

Таблица 16.1. Классификация злокачественных опухолей мягких тканей (ВОЗ, 2002 г.)

Опухоль	ICD-0 код
Опухоли жировой ткани	
Дедифференцированная липосаркома	8858/3
Миксоидная липосаркома	8852/3
Круглоклеточная липосаркома	8853/3
Плеоморфная липосаркома	8854/3
Липосаркома смешанного типа	8855/3
Липосаркома без признаков дифференцировки	8850/3
Фибробластические/миофибробластические опухоли	
Фибросаркома взрослых	8810/3
Миксофибросаркома	8811/3
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности, гиалинизирующая веретеноклеточная опухоль	8811/3
Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома	8810/3
Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли	
Плеоморфная «MFH»/недифференцированная плеоморфная саркома	8830/3
Гигантоклеточная «MFH»/недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками	8830/3
Воспалительная «MFH»/недифференцированная плеоморфная саркома с преобладанием воспаления	8830/3
Гладкомышечные опухоли	
Лейомиосаркома (исключая кожную)	8890/3
Перицитарные (периваскулярные) опухоли	
Злокачественная гломусная опухоль	8711/3
Опухоли скелетной мускулатуры	
Эмбриональная РМС (включая веретеноклеточную, ботриоидную и анапластическую)	38910/3
Альвеолярная РМС (включая солидную, анапластическую)	8920/3
Плеоморфная РМС	8901/3
Сосудистые опухоли	
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Ангиосаркома мягких тканей	9120/3
Костно-хрящевые опухоли	
Мезенхимальная хондросаркома	9220/3
Внескелетная остеосаркома	9180/3
Опухоли неопределенной дифференцировки	
Синовиальная саркома	9040/3
Эпителиоидная саркома	8804/3
Альвеолярная мягкотканная саркома	9581/3
Светлоклеточная саркома мягких тканей	9044/3
Внескелетная миксоидная хондросаркома (хордоидный тип)	9231/3
ПНЭО/внескелетная опухоль Юинга	9364/3
Внескелетная опухоль Юинга	9260/3
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	8806/3
Внепочечная рабдоидная опухоль	8963/3
Злокачественная мезенхимома	8990/3
Интимальная саркома	8800/3

2 балла — саркомы, гистологическое типирование которых относительно определено (миксоидная липосаркома).
3 балла — эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения (PNET, синовиальная саркома).

Б. Число митозов.
1 балл — 0–9 митозов на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа.
2 балла — 10–19 митозов на 10 полей зрения.
3 балла — 20 и более митозов на 10 полей зрения.

В. Некрозы опухоли
0 баллов — нет некроза.
1 балл — менее 50% площади некроза в опухоли.
2 балла — 50% и более площади некроза.

Г. Суммарная гистологическая градация.
G_1 — общий балл 2–3.
G_2 — общий балл 4–5.
G_3 — общий балл 6–8.

В последнем варианте системы TNM сарком мягких тканей обычно принято использовать две группы гистопатологической градации степени злокачественности: низкая степень — G_1 и высокая степень — G_2 и G_3.

В настоящее время предпочтение отдается использованию для установления клинической стадии заболевания Международной классификации TNM, седьмое издание (2009 г.).

Главным достоинством предлагаемой классификации является широта ее применения с учетом различных клинических ситуаций.

TNM-классификация сарком мягких тканей (TNM 7, опубликована в октябре 2009, вступила в силу в январе 2010 г.).

Первичная опухоль (T).
T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T_0 — первичная опухоль не определяется.
T_1 — опухоль до 5 см в наибольшем измерении.
T_{1a} — поверхностная опухоль (ограничена анатомическим участком происхождения).
T_{1b} — глубокая опухоль (распространяется на окружающие ткани или органы).
T_2 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
T_{2a} — поверхностная опухоль.
T_{2b} — глубокая опухоль.

Регионарные метастазы (N).
N_x — регионарные метастазы не могут быть установлены.
N_0 — нет регионарных метастазов.
N_1 — наличие регионарных метастазов.

Отдаленные метастазы (М).

M_0 — нет отдаленных метастазов.

M_1 — наличие регионарных метастазов.

Регионарные лимфатические узлы поражаются в зависимости от локализации первичной опухоли.

Основные регионарные лимфатические узлы, поражаемые при РМС.

Конечности:

- нижние конечности — паховые, бедренные, подколенные;
- верхние конечности — подмышечные, плечевые, подключичные, эпитрохлеарные.

Мочеполовые органы:

- мочевой пузырь/простата — тазовые, забрюшинные на уровне почечной артерии и ниже;
- шейка и тело матки — тазовые, забрюшинные на уровне почечной артерии и ниже;
- яички — тазовые, забрюшинные на уровне почечной артерии и ниже;
- влагалище — забрюшинные, тазовые ниже и на уровне подвздошно-паховых лимфоузлов;
- вульва — паховые.

Голова и шея:

- голова/шея — шейные на стороне поражения, яремные, предушные, затылочные, надключичные на стороне расположения опухоли;
- орбита/веко — на стороне поражения, яремные, предушные, шейные.

Внутригрудные:

- внутригрудные — внутригрудные, средостенные;
- забрюшинные/таз — забрюшинные, тазовые.

Туловище:

- брюшная стенка — подвздошные и бедренные;
- грудная стенка — подмышечные, внутригрудные, подключичные.

Другие:

- билиарные — печеночные, ворота печени;
- перианально/промежность — подвздошные и тазовые.

Вовлечение других лимфоузлов, не принадлежащих данной области, является отдаленным метастазированием.

При односторонней локализации опухоли все пораженные метастазами контралатеральные лимфатичесие узлы определяются как отдаленные метастазы.

На основе полученных клинических и морфологических данных производится стадирование саркомы мягких тканей, с учетом классификаций по

TNM7, 2009 и AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2006, 6-е издание под редакцией Frederick L. Greene, что открывает для клинициста возможности выбора адекватного ведения больных (табл. 16.2)

Таблица 16.2. Стадии сарком мягких тканей (по TNM-7)

Стадия	TNM	Градация
IA	T1a N0 Nx M0	Низкая градация
	T1b N0 Nx M0	Низкая градация
IB	T2a N0 Nx M0	Низкая градация
	T2b N0 Nx M0	Низкая градация
IIA	T1a N0 Nx M0	Высокая градация
	T1b N0 Nx M0	Высокая градация
IIB	T2a N0 Nx M0	Высокая градация
III	T2b N0 Nx M0	Высокая градация
	Любая T N1 M0	Любая градация
IV	Любая T Любая N M1	Любая градация

Для оценки степени распространенности опухолевого процесса были предложены различные клинические классификации злокачественных новообразований мягких тканей, позволяющие, в конечном итоге, составить адекватный план терапии при злокачественной опухоли. Распространенность злокачественного новообразования соответствует той или иной стадии клинической классификации.

Иммуногистохимия. Опухоли мягких тканей чрезвычайно трудны для морфологической верификации, определения гистогенеза и степени злокачественности. Для ИГХ-анализа опухолей мягких тканей используется широкий спектр маркеров — цитоспецифических (гладкомышечный и саркомерный актин), тканеспецифических (ламинин, коллаген, белки промежуточных филаментов), маркеры пролиферации (ядерный белок пролиферирующих клеток — PCNA, Ki67), опухолеассоциированные антигены, гормоны, ферменты, вирусные антигены и т. д. В качестве иллюстрации в табл. 16.3 приведены наиболее используемые антитела при некоторых саркомах мягких тканей.

Молекулярно-генетические исследования. В последние годы активное изучение генома опухолевых клеток позволило выявить множество опухолеспецифических генетических повреждений. Некоторые из них, такие как изменения хромосом в виде транслокации, делеции и амплификации, изучены достаточно подробно. Выяснилось, что транслокация t(X;17)(p11.2;q25) характерна для альвеолярной саркомы мягких тканей, t(2,13)(q35;q14) и t(1;13)(p36;q14) — для альвеолярной РМС, LOH 11p15.5 — для эмбриональной РМС, транслокация t(12;22)(q13;q12) — для светлоклеточной саркомы, транслокация t(X;18)(p11;q11) — для синовиальной саркомы. Подобные нарушения установлены и для многих других опухолей мягких тканей (табл. 16.4), их выявление помогает окончательно верифицировать диагноз.

Так, при нейрофиброматозе первого типа происходят генетические нарушения в гене NF1, локализующемся в 17q11.2, в то время как при нейрофиброма-

Таблица 16.3. Цитоспецифические маркеры опухолей мягких тканей

Опухоль	Основные маркеры
Лейомиосаркома	Гладкомышечный актин, десмин
Синовиальная саркома	Эпителиальный мембранный антиген, цитокератины
Злокачественная шваннома	Протеин S100
Рабдомиосаркома	Десмин, саркомерный актин, миоглобин
Саркома Юинга/PNET	CD99, нейронспецифическая энолаза
Ангиосаркома	CD31, CD34, фактор Виллебранда
Эпителиоидная саркома	Эпителиальный мембранный антиген, цитокератины
Светлоклеточная саркома	Протеин S100, HMB-45

Таблица 16.4. Цитогенетические маркеры опухолей мягких тканей

Опухоль	Цитогенетика	Молекулярное повреждение
ОССЮ	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG
	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1
Альвеолярная РМС	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1
Светлоклеточная саркома мягких тканей	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
АККЛ	t(2;5)(p23;q35)	NPM-ALK
Синовиальная саркома	t(X;18)	SYT-SSX1
	(p11.2;q11.2)	SYT-SSX2
Врожденная мезобластическая нефрома, врожденная фибросаркома	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Альвеолярная мягкотканная саркома	t(X;17)(p11; p25)	ASPL-TFE3
Воспалительная миофибробластическая опухоль	t(1;2)(q22-23; p23)	TPM3-ALK
	t(2;19)(p23; p13.1)	TPM4-ALK

тозе второго типа — в гене NF2, локализующемся в 22q12.2. Комбинацией молекулярно-генетического и цитогенетического исследований, представляющей собой один из новейших методов диагностики, является флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и ПЦР. Этот метод позволяет работать также со срезами с обычных парафиновых блоков и дает возможность определять изменения числа и характера хромосом, характерных для определенных опухолей, например, полисомия хромосомы X в случаях лейомиосарком.

Рабдомиосаркома

Код по МКБ-10 — C49.

Эпидемиология. Из различных морфологических вариантов саркомы мягких тканей наиболее часто встречается РМС, на долю которой приходится 50–60% сарком мягких тканей у детей.

Морфология. РМС развивается из поперечно-полосатой мускулатуры или эмбриональных зачатков мышечной ткани. Состоит из миобластов, находящихся на разных этапах клеточной дифференцировки, в цитоплазме кото-

рых обнаруживаются миофибриллы, соединительнотканных клеток и клеток мезенхимного типа, сохранившихся в эндомизии и адвентиции сосудов.

Морфологическая характеристика РМС впервые была представлена R.C. Horn, H.T. Enterline в 1958 г. и стала основой для выделения вариантов РМС в Международной классификации опухолей мягких тканей у детей (ВОЗ, Женева, 1969 г.). В настоящее время согласно Международной классификации ВОЗ 2002 г. выделяют 3 типа РМС: эмбриональный (включая ботриоидный и анапластический), альвеолярный (включая солидную и анапластическую) и плеоморфный.

По данным литературы, наблюдается следующая частота различных вариантов РМС: эмбриональный (включая ботриоидный) — 70–75%, альвеолярный — 20–25%, плеоморфный — 1%.

Локализация. Установлена различная частота встречаемости РМС мягких тканей в зависимости от их локализации. Наиболее часто РМС локализуется в области головы и шеи — 35–37%, из них 18% параменингеальной локализации (среднее ухо, полость носа, синусы, носоглотка, сосцевидный отросток, височная область, крылонебная, подвисочная ямка), 8% — орбита, 8% —в области других органов головы и шеи (околоушная железа, гортань, глотка, полость рта, щитовидная и паращитовидная железы, волосистая часть головы), мочеполовых органов — 21–25% и области конечностей — 13–20%.

Следует отметить, что в зависимости от локализации первичной злокачественной опухоли, различают две прогностические группы:

1) с благоприятной локализацией: орбита, паратестикулярная зона, поверхностные области головы и шеи, влагалище, вульва, матка;
2) с неблагоприятной локализацией: туловище, конечности, мочевой пузырь, простата, забрюшинная область, брюшная и грудная полости, глубоко расположенные опухоли головы и шеи.

Клиническая классификация рабдомиосаркомы. Международная группа по изучению РМС (IRSG) предложила следующую классификацию по стадиям (табл. 16.5).

Международная группа по изучению РМС (IRSG) использует также классификацию по группам в зависимости от объема оперативного вмешательства, выполненного на первом этапе.

Клинические группы

Клиническая группа I: локализованная опухоль полностью удалена, нет метастазов в регионарные лимфоузлы, что подтверждено гистологическим исследованием — биопсия лимфоузла или диссекция, за исключением опухолей головы и шеи.

A. Ограничена органом или мышцей, из которой она развивается.
B. Имеются микроскопические признаки распространения опухоли за пределы органа или мышцы, из которой она исходит.

Клиническая группа II:

A. Большая опухоль, удаленная с микроскопическими выявленными остатками опухоли, без метастазов в региональные лимфоузлы. (Хирург полагает,

Таблица 16.5. Клиническая классификация по стадиям

Стадия	Локализация	Размер опухоли, см	Регионарные лимфоузлы	Отдаленные метастазы
1	Орбита, непараменингеальная область головы/шеи; генитоуретральный тракт (кроме мочевого пузыря/простаты); билиарный тракт	Любой	N0, N1	M0
2	Неблагоприятная локализация (мочевой пузырь, простата, конечности, параменингеальные, туловище, забрюшинные и др., за исключением билиарного тракта)	≤ 5	N0	M0
3	Неблагоприятная локализация (мочевой пузырь, простата, конечности, параменингеальные, туловище, забрюшинные и др., за исключением билиарного тракта)	≤ 5	N1	M0
		> 5	N0 или N1	M0
4	Любые	Любой	N0 или N1	M1

что он удалил всю опухоль, но патологоанатом находит опухоль по краю резекции, а дополнительная резекция, чтобы достигнуть радикальности, невозможна.)

B. Большая опухоль, удаленная полностью, имеются метастазы в региональные лимфоузлы и/или имеется ее переход на соседние органы.

C. Большая опухоль, удаленная с микроскопическими признаками нерадикальной операции и наличием метастазов в региональных лимфоузлах.

Клиническая Группа III: нерадикальная операция с большой остаточной опухолью.

A. Только после биопсии.

B. После частичного удаления опухоли (> 50%), с метастазами или без в региональные лимфоузлы.

Клиническая группа IV: с отдаленными метастазами (легкие, печень, кости, костный мозг, головной мозг, мягкие ткани и лимфатические узлы) при первичной диагностике. Присутствие опухолевых клеток в ликворе, плевральной или асцитической жидкости, а также наличие опухолевого обсеменения плевры или брюшины.

Клиническая картина РМС у детей определяется, главным образом, локализацией процесса и стадией заболевания. Наличие опухоли — один из самых ранних симптомов болезни, а иногда и первый, случайно обнаруженный, симптом заболевания. Однако помимо местной симптоматики практически у всех детей имеется так называемый «общий опухолевый симптомокомплекс», развивающийся независимо от локализации новообразования. Наиболее важные симптомы — вялость, снижение аппетита и похудание.

РМС туловища и конечностей. Туловище и конечности являются достаточно частой локализацией РМС и, по данным НИИ ДОГ, могут конкурировать с частотой этого вида опухоли в области головы и шеи (по 35%), хотя, по дан-

ным некоторых авторов, наиболее часто поражаются органы мочеполовой системы (51,4%). Следует подчеркнуть, что РМС туловища и конечностей относится к группе новообразований с прогностически неблагоприятным течением, в особенности если речь идет о новообразованиях, размер которых превышает 5 см в наибольшем измерении, и распространенных формах заболевания — III и IV стадиях.

Образование располагается в толще мышц, при попытке смещения новообразования отмечается, что опухоль легче сдвигается в поперечном направлении, в обе стороны. В продольном направлении новообразование практически не смещается. Если опухолевый узел располагается глубоко, он может врастать в предлежащую кость, и тогда он становится совершенно неподвижным. Поверхность опухоли пальпаторно чаще определяется, как гладкая, но может быть и бугристой. Кожа над опухолью в большинстве случаев бывает неизмененной. Когда опухоль достигает больших размеров, кожа над новообразованием истончается, приобретает багрово-синюшный оттенок, блеск, выраженный сосудистый рисунок. Наконец, может наступить момент, когда опухоль прорастает кожу и выходит на ее поверхность в виде опухолевых масс, нередко с изъязвлением, легко травмируется и кровоточит. Опухоль чаще бывает безболезненной и не вызывает каких-либо серьезных нарушений, особенно в начальных стадиях заболевания. По мере роста новообразования или при расположении опухоли в дистальных отделах конечностей появляются болезненные ощущения, которые могут нарастать с ростом образования, что связано со сдавлением или прорастанием нервных стволов. При прорастании опухоли в близлежащую кость или оболочки суставов появляется стойкая местная болезненность, появляется контрактура сустава смешанного генеза. Температура над опухолью обычно незначительно повышена, что более четко определяется при сравнительной пальпации симметричных участков конечностей или туловища. Консистенция опухолевых узлов при РМС бывает обычно плотная или плотноэластическая.

РМС области головы и шеи наряду с симптомами, изложенными выше, могут иметь некоторые симптомы, специфичные для данной локализации опухоли. При локализации опухоли в области орбиты наблюдается припухлость, которая определяется уже на ранних стадиях опухолевого процесса. Одновременно с припухлостью появляется экзофтальм, который нередко обнаруживается как первый симптом заболевания. По мере роста новообразования последнее может постепенно заполнить полость орбиты, прорастать в глазное яблоко, вызывая вначале снижение, а потом и полную потерю зрения ребенка. Особенность локализации опухоли обусловливает выраженный экзофитный рост.

При локализации **РМС в области носоглотки, полости носа, околоносовых пазух и крылонебной ямки** одним из первых симптомов является нарушение носового дыхания, сопровождающееся обычно слизисто-гнойным отделяемым, с неприятным и даже зловонным запахом. У таких больных часто ощущается неприятный запах изо рта. Вследствие обтурации носовой полости

появляется «гнусавость» голоса. Боли у детей возникают в случаях поражения костей, при заполнении опухолью гайморовых пазух или при прорастании новообразования в полость черепа через клетки решетчатого лабиринта. Тогда же возможно появление симптомов внутричерепной гипертензии. РМС носоглотки часто сопровождает серозный отит с соответствующей клинической симптоматикой.

При локализации опухоли **в области среднего уха или сосцевидного отростка** одними из первых проявлений заболевания являются боли в ухе, которые могут быть весьма интенсивными. При увеличении размеров новообразования последнее может обтурировать слуховой проход, приводя к потере слуха. Экзофитный рост опухоли вскоре выявляется при визуальном осмотре — опухоль становится видна из наружного слухового хода. Рост РМС сопровождается появлением припухлости в заушной области. Иногда наблюдается паралич лицевого нерва. В процессе роста образования появляются выделения из слухового прохода, слизисто-гнойные, с неприятным гнилостным запахом, сопровождающим распад опухоли.

При локализации новообразования **в области языка, ротоглотки, гортани** у больного рано появляются симптомы, связанные с нарушением глотания, что приводит к затруднению приема пищи, при росте опухоли нарушается дыхательная функция. Особенности кровоснабжения данных зон приводят к ранней и бурной диссеминации патологического процесса — появлению метастазов.

РМС влагалища чаще встречается у девочек младшего возраста (до 5 лет). На начальных стадиях заболевание имеет симптомы, которые трактуются как вульвит, вагинит, остроконечные кондиломы, полипы. Чаще всего первыми симптомами болезни являются выделения из половых путей различного характера (белесоватые, желтоватого цвета, с примесью гноя, иногда с неприятным запахом, кровянистые). По мере роста опухоли и обтурации уретры появляются симптомы затрудненного мочеиспускания, дизурические явления. Больных беспокоит зуд в области влагалища, позднее присоединяются боли в области наружных половых органов. При осмотре наружных половых органов родители ребенка иногда обнаруживают новообразования розового или красного цвета, иногда множественные, чаще небольших размеров, заставляющие обратиться к врачу.

РМС мочевого пузыря является одной из тяжелых в прогностическом отношении локализаций. Чаще опухоль поражает мальчиков в возрасте до 5 лет. Новообразование в области мочевого пузыря имеет свои излюбленные локализации: шейка мочевого пузыря, область треугольника Литтля. Возникая под слизистой оболочкой, опухоль отличается быстрым экзофитным ростом, прорастает стенки пузыря, предстательную железу, околопузырную клетчатку. У больных появляются частые позывы к мочеиспусканию, вплоть до императивных позывов и тенезмов без мочеиспускания или с мочеиспусканием небольшими порциями. Вскоре появляется гематурия, которая иногда становится профузной, с большим количеством сгустков крови. Пиурия является

следствием присоединения вторичной инфекции. При возникновении пиурии отмечается нарастание дизурических явлений, мочеиспускание становится болезненным. Наконец, наступает частичная, а иногда и полная, острая задержка мочи, возникающая вследствие обтурации опухолью области шейки мочевого пузыря.

РМС яичка встречается довольно редко. Новообразование чаще всего проявляется возникновением уплотнения в области ткани органа, чаще безболезненного. По мере роста опухоли увеличиваются размеры яичка, которое становится плотным. При пальпации определяется неровность контуров, отсутствует четкость границы между новообразованием и яичком. При выходе опухоли за пределы капсулы отмечается инфильтрация окружающих тканей, появление отечности мошонки, области семенного канатика, надлобковой области. Наиболее часто РМС яичка принимается за гидроцеле, доброкачественные образования типа гонотиды или фибромы.

РМС грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства и малого таза встречаются значительно реже, чем опухоли этого вида, расположенные в области головы и шеи, туловища, конечностей и мочеполовой системы. Если при РМС туловища и конечностей на первом плане выделяются местные симптомы заболевания, то при новообразованиях, расположенных в грудной и брюшной полостях, забрюшинном пространстве и малом тазу, превалирует общий опухолевый симптомокомплекс.

При локализации РМС в грудной полости местные симптомы заболевания связаны с прорастанием опухоли в окружающие ее органы и ткани или сдавлением магистральных сосудов (синдром верхней полой вены: нарастающая одышка, акроцианоз, головокружение и т. д.).

При расположении РМС в брюшной полости или забрюшинном пространстве местные симптомы болезни обусловлены чаще всего сдавлением магистральных сосудов (нижняя полая вена, мезентериальные сосуды, аорта). При росте опухоли могут возникнуть симптомы частичной, а иногда и полной непроходимости кишечника вследствие поражения кишечной трубки. При прорастании стенки кишечника возможно появление болевого синдрома, диспепсических явлений. Из-за присутствия примеси крови кал пациента окрашивается в темный или даже черный цвет (мелена).

РМС молочной железы относится к очень редким локализациям опухоли. Клиническая диагностика РМС молочной железы и дифференциальная диагностика представляют трудности, обусловленные, прежде всего, крайней редкостью патологии. Заболевание начинается с появления уплотнений в молочной железе, которые девочки обнаруживают самостоятельно. Пальпация опухоли безболезненная. Самочувствие больных в начале заболевания не страдает. По мере увеличения размеров опухоли отмечается видимое на глаз увеличение объема молочной железы, меняется цвет кожи над новообразованием (от гиперемии до багрово-синюшной окраски), начинает определяться расширенная, извитая, подкожная патологическая венозная сеть над опухолью. При достижении новообразованием размеров 4–5 см в диаметре у детей

появляются «втяжение соска» молочной железы, эпизодические сукровичные выделения из соска.

Диагностика РМС у детей должна быть комплексной, с учетом данных клинического, инструментального, лабораторного, рентгенологического, радионуклидного, ультразвукового и морфологического методов. При рутинном первичном осмотре определяются размеры опухоли, ее консистенция, наличие вовлечения в процесс окружающих тканей, наличие регионарных метастазов.

Рентгенологическое исследование при РМС позволяет обнаружить тень опухоли, ее контуры, примерные размеры, наличие включений в новообразовании. В 19% случаев наблюдаются вторичные изменения со стороны прилежащей кости (периостальная реакция, краевая деструкция). Рентгенологическое обследование легких у больных РМС обязательно в силу частоты гематогенного метастазирования в легкие.

Важное место в ряду диагностических мероприятий занимает **ангиографическое исследование.** Вазография позволяет определить (или уточнить) локализацию РМС, ее размеры, распространенность, взаимоотношения опухоли и окружающих тканей, вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов, что особенно важно при планировании хирургического вмешательства.

Одними из важнейших методов диагностики РМС являются **ультразвуковая и спиральная компьютерная томографии**.

Проведение УЗТ мягких тканей необходимо при наличии пальпируемого уплотнения или боли, выбора оптимального места для аспирационной биопсии патологического процесса в мягких тканях конечностей и туловища, грудной и брюшной полостей, малом тазу, забрюшинном пространстве, для оценки степени местного распространения (соотношение с магистральными сосудами, окружающими опухоль органами и тканями) и выявления отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов, для оценки динамики процесса во время лечения саркомы мягких тканей; для исследования зоны послеоперационного рубца у больных, прооперированных по поводу опухолей мягких тканей, с целью раннего выявления рецидивов новообразования. Ультразвуковая диагностика сарком мягких тканей и других патологических состояний основывается на анализе следующих признаков: эхогенности и эхоструктуры образования; характера контуров патологического очага (четкие, нечеткие, бугристые, полицикличные); наличия дорсального ослабления поглощения ультразвука или акустической тени; усиления отражения ультразвука от заднего контура образования или затухания отраженного ультразвукового сигнала; взаимоотношений с окружающими тканями (инфильтрация или оттеснение межмышечных прослоек, фасции, кожи, разрушение кортикального слоя и т. д.) и магистральными сосудами (оттеснение, сдавление, инвазия в просвет сосуда). После окончания обследования первичного новообразования необходимо провести исследования регионарных групп лимфатических узлов, которые изучаются на продольных и поперечных сре-

зах, затем следует оценить состояние печени, органов и тканей, в которые чаще всего метастазирует РМС.

Важным методом диагностики РМС является спиральная КТ, в том числе с введением контраста и выполнением КТ-ангиографии. Следует отметить, что метод КТ-ангиографии более безопасен, чем прямая ангиография. Метод КТ применяется не только при диагностике РМС у детей, но и при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований мягких тканей.

Несомненными достоинствами метода КТ при диагностике РМС и других опухолей мягких тканей являются:

- возможность определения границ новообразования;
- оценка степени распространенности опухоли в окружающие органы и ткани;
- изучение структуры самой опухоли, ее плотности;
- определение наличия зон некроза и кровоизлияний;
- выявление соотношения капсулы и опухолевой массы;
- оценка степени инвазии новообразования в окружающие ткани и органы;
- регистрация пораженных метастазами лимфатических узлов.

Во время КТ-исследования врач имеет возможность выполнить прицельную аспирационную пункцию или биопсию для уточнения морфологической природы новообразования. Наш опыт выполнения диагностических пункций под контролем компьютерного томографа демонстрирует высокую информативность метода. Возможность контроля расположения биопсийной иглы в массе опухоли позволяет избежать осложнений, связанных с ранением крупных сосудов, полых и паренхиматозных органов. Кроме того, изображение опухоли в виде срезов позволяет выбрать оптимальный участок известной плотности, что повышает эффективность производимой аспирационной пункции или биопсии. КТ-исследование применяется не только как средство диагностики первичных и вторичных РМС у детей, но и как метод контроля эффективности противоопухолевой терапии. Мы рекомендуем выполнять КТ-ангиографию всем больным перед выполнением хирургического вмешательства, если имеется подозрение на заинтересованность магистральных сосудов.

По своим диагностическим характеристикам данный метод обследования превосходит только МРТ.

Важное место в диагностике РМС различных локализаций отводится **радионуклидному обследованию**, позволяющему обнаружить первичный опухолевый очаг, уточнить его размеры, местную распространенность и выявить метастазы.

При выполнении исследования применяются следующие РФП: ^{67}Ga-цитрат и ^{99}mTc-пертехнетат, Технеций [^{99}mTc] сестамиби.

Сцинтиграфия поражений мягких тканей конечностей и туловища с ^{99}mTc-пертехнетатом позволяет выявить первичный и/или метастатический очаг

РМС, в том числе метастазы в кости. Чувствительность радионуклидной диагностики составляет до 90%, специфичность — 82,5%.

Концентрация РФП в опухоли прямо пропорциональна степени злокачественности и не зависит от размеров новообразования. В метастазах, устойчивых к химиопрепаратам, накопление РФП не изменяется. Сцинтиграфия ^{67}Ga-цитратом позволяет идентифицировать скрытые опухоли, поражение лимфатических узлов и мягких тканей, а также рецидивы и отдаленные метастазы после лечения.

Следует отметить, что некоторые морфологические варианты РМС имеют свои специфические локализации метастазирования. Речь идет об альвеолярном типе РМС. Исследования по изучению метастазирования данного типа опухоли в НИИ ДОГ показали, что «излюбленной» локализацией гематогенного диссеминирования альвеолярной РМС является позвоночник. Вот почему мы рекомендуем в схему обследования больных с подозрением на РМС в обязательном порядке включать радионуклидное исследование скелета, а в случаях диагностирования альвеолярного варианта РМС особое внимание должно быть обращено на обследование позвоночника.

Радионуклидные исследования могут применяться и как методы контроля над эффективностью противоопухолевой терапии.

Несмотря на высокую информативность перечисленных методов исследования, решающее значение при установлении диагноза имеют **морфологические методы.**

Наиболее доступным и простым в техническом отношении является метод цитологического исследования пунктата из новообразования. Для этой цели производится аспирационная пункция из опухоли. Мы рекомендуем выполнять пункцию специальной биопсийной иглой, позволяющей контролировать глубину пункции и получить материал как для цитологического, так и для гистологического исследований.

Морфологические признаки клеток злокачественных новообразований в цитологическом препарате не отличаются от обнаруживаемых при гистологическом исследовании, но благодаря разобщенности клеток в мазках их значительно легче рассмотреть. Хорошо сделанный мазок всегда тоньше гистологического препарата. Клетки в нем лежат раздельно и часто меняют форму. Поэтому клеточный полиморфизм в мазке выявляется ярче, чем в гистологических препаратах. Также этот метод пригоден для выполнения молекулярно-генетического исследования, при котором выполняется толстый мазок на специально подготовленные для FISH-реакции стекла. Результат молекулярно-генетического исследования клиницист получает через 24 ч от момента постановки реакции, что делает этот метод ценным для своевременной диагностики РМС. В случаях получения отрицательного результата при цитологическом, гистолгическом и молекулярно-генетическом исследовании пунктата из опухоли, а также для подтверждения цитологического диагноза, особенно в сложных диагностических случаях, когда диагноз вызывает сомнения, необходимо проведение открытой биопсии новообразования.

Важным звеном диагностики РМС является метод иммуногистохимии с использованием специфических маркеров: десмина, миоглобина, мышечно-специфического актина, виментина, креатин-киназы, S100-белка, нейрон-специфической энолазы. Десмин и мышечно-специфический актин являются наиболее чувствительными маркерами РМС.

Рекомендуемый объем обследования ребенка с подозрением на РМС в условиях специализированной онкологической поликлиники и/или стационара включает следующие методы диагностики: клинические, рентгенологические, радионуклидные, УЗТ, КТ, МРТ, морфологические (цитологическая диагностика, световая и электронная микроскопия, ИГХ-исследование, молекулярно-генетическое исследование).

Лечение. Для лечения РМС у детей используются все существующие современные методы терапии злокачественных опухолей, которые применяются и у взрослых: хирургический, лучевой и лекарственный, но с учетом возрастных особенностей организма ребенка и своеобразием злокачественных новообразований детского возраста.

Лечение больных РМС определяется группами риска в зависимости от размеров и распространения первичной опухоли, радикальности выполненного оперативного вмешательства, оценкой морфологическим исследованием удаленных во время операции тканей, наличием инициальных метастазов.

Принципиальная позиция при выборе последовательности методов противоопухолевой терапии: если опухоль изначально может быть удалена радикально, ее размеры не превышают 5 см в наибольшем измерении, новообразование не выходит за пределы пораженного органа, стадируется как T1a N0 M0, то на 1-м этапе выполняется хирургическое вмешательство. Удаленное в пределах здоровых тканей новообразование вместе с прилежащими и подозрительными в отношении опухоли тканями направляется в лабораторию для гистологического анализа, с обязательной оценкой краев резекции. При необходимости выполняется ИГХ и молекулярно-генетическое исследование опухоли. В том случае, если опухоль не удовлетворяет критериям стадии T1a N0 M0, лечение начинается с неоадъювантной ПХТ. ЛТ проводится пациентам группы среднего и высокого риска. Роль хирургического вмешательства переоценить невозможно — радикальное удаление опухоли существенно улучшает прогноз при данном заболевании. В последние годы больше изучается необходимость удаления во время хирургического вмешательства региональных лимфоузлов с последующей их оценкой (IRS-V). По данным, представленным IRSG, начиная с 1972 г., комбинации препаратов винкристин, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубицин показали свою несомненную эффективность в отношении РМС низкого риска: 3-летняя выживаемость пациентов, включенных в IRS I-III (1972–1991), достигла уровня 80%, при включении ифосфамида и этопозида в режимах VAI, VIE — 93% (IRS IV, 1991–1997), применение топотекана в альтернирующих режимах VAC/VTC позволило увеличить выживаемость пациентов группы среднего риска с 56% (IRS I-IV) до 76% (IRS-V). Результаты лечения детей с генерализованной РМС

остаются неудовлетворительными, применение иринотекана в режиме VI существенно не повлияло на результаты лечения, 3-летняя выживаемость не достигает 30% (IRS-V).

В НИИ ДОГ для лечения РМС применяются различные риск-адаптированные протоколы в соответствии с локализацией и распространенностью опухоли, стадией болезни, гистологического диагноза.

Лечение детей с РМС низкого риска. К группе низкого риска относятся дети, у которых определяются следующие критерии:

- эмбриональная РМС с любой полностью удалимой опухолью (клиническая группа I);
- эмбриональная РМС благоприятной локализации с микроскопически остаточной болезнью (клиническая группа II).

Согласно рекомендациям SIOP MMT Committee (France, UK, Spain, Nordic countries), Italian Cooperative Group for Pediatric STS, German Cooperative STS Group (Protocol RMS 2004), а также НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, больным, относящимся к группе низкого риска после радикальной операции на первом этапе (клиническая группа I), проводится ПХТ по схеме IVA. Проводится 8 курсов адъювантной ПХТ.

Детям с микроскопически остаточной болезнью (клиническая группа II) проводится повторная операция «second-look» — резекция остаточной опухоли. ЛТ при радикально выполненной операции не проводится. Наличие резидуальной опухоли после нерадикально выполненной операции является показанием для назначения больному лучевого лечения на остаточную опухоль. СОД должна быть не менее 40 Гр (40–50 Гр).

Лечение детей с РМС среднего риска. К группе среднего риска относятся дети, у которых определяются следующие критерии:

- эмбриональная РМС с остаточной болезнью (клиническая группа III);
- неблагоприятная локализация эмбриональной РМС;
- метастатическая эмбриональная РМС у детей моложе10 лет;
- неметастатическая альвеолярная РМС любой локализации.

В НИИ ДОГ проводится лечение альтернирующими курсами по схемам VAC и VTC.

На этапе индукции все пациенты должны получить 4 альтернирующих курса ПХТ, после 4-го курса ХТ на этапе локального контроля проводится хирургический этап лечения в виде удаления опухолевого очага, 5-й курс ПХТ начинается как можно раньше после проведения оперативного вмешательства. Выполняется широкое и полное удаление первичной опухоли в пределах окружающих нормальных тканей, что должно соблюдаться всегда при первичных и повторных операциях, если это возможно. По показаниям выполняется лимфодиссекция. Этот принцип более применим при локализации опухоли на конечностях и туловище, чем в области головы и шеи, но адекватно удалить опухоль с окружающими тканями, свободными от опухоли, необходимо, если это технически выполнимо и не приводит к недопустимой потере функции органа. Исключением к данному подходу являются первичные опухоли орбиты

и некоторые урогенитальные опухоли, когда опухоль исходит из мышц, удаление всей мышцы или всего мышечного комплекса может быть необязательным. Однако нужно стремиться к адекватному определению и дальнейшему исследованию краев резекции. В случае отсутствия опухоли в крае резекции и остаточной опухоли выставляется клиническая группа I, при наличии микроскопических признаков опухоли в крае резекции — клиническая группа II, макроскопически определяемая остаточная опухоль — клиническая группа III. Облучение первичного очага начинается как можно раньше после начала 5-го курса ПХТ, в СОД = 36–45 Гр. Все больные должны консультироваться радиологом во время первичной регистрации, чтобы лучевой терапевт участвовал в процессе стадирования и адекватного определения специальных диагностических исследований, необходимых для контроля над локальным облучением. На этапе консолидации выполняется 6 курсов альтернирующей ПХТ.

Подведение к опухоли оптимальной дозы облучения с минимальным воздействием на окружающие новообразование здоровые ткани представляет собой одну из важнейших задач, стоящих перед методом лучевого лечения. Внутритканевой метод облучения — один из методов, который наиболее полно удовлетворяет этому требованию.

Внутритканевое облучение — брахитерапия — является альтернативным методом дистанционному облучению. Применение внутритканевого облучения позволяет подвести в опухоль высокую дозу с минимальным повреждением здоровых тканей.

Эффективность внутритканевой ЛТ заключается в:

- непрерывности и локальности облучения;
- создании высокой очаговой дозы с равномерном облучением всей зоны облучаемого объема;
- минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани и критические органы.

Радиохирургический метод позволяет производить органосохраняющие операции с удовлетворительными функциональными и отдаленными лечебными результатами.

Лечение детей с РМС высокого риска. К группе высокого риска относятся пациенты с наличием следующих критериев:

- РМС, резистентная к стандартной терапии;
- рецидив заболевания;
- первичные больные с IV стадией РМС;
- первичные больные с альвеолярной РМС с метастазами в региональные лимфоузлы.

Общая схема лечения включает: 4 курса индуктивной ХТ по схеме ССЕ или ICE; сбор и криоконсервацию ПСК; этап локального контроля первичной опухоли, состоящий из оперативного удаления первичного очага и лимфодиссекции (при наличии технической возможности данного этапа) и ЛТ на первичную опухоль и оставшиеся после индукции метастазы; консолидацию, состоящую из курсов ХТ, аналогичных индукционным, до общего количест-

ва курсов, равного восьми. На этапе индукции осуществляется сбор ПСК после 2-го или 3-го курса при условии полной санации костного мозга, а также после 2-го курса ПХТ, крупнопольное облучение легких при их метастатическом поражении в СОД = 12 Гр. На этапе локального контроля выполняется оперативное вмешательство со строгим соблюдением принципов, представленных выше, и ЛТ на область ложа удаленной опухоли и метастатические очаги: СОД на первичный очаг и метастазы = 45,6 Гр, крупнопольное облучение брюшной полости — СОД = 30 Гр, внутриполостное облучение — в СОД = 24 Гр. Консолидирующие курсы ПХТ аналогичны индуктивным, проводятся с гемопоэтической поддержкой субтрансплантационными дозами ПСК — $CD34^+ = 0{,}9–1{,}5 \times 10^6$/кг. После окончания ПХТ возможно продолжение облучения не подлежащих хирургическому удалению метастатических очагов, как правило, при метастазах в кости, в СОД =54 Гр.

Лечение IV стадии РМС, а также рецидивов заболевания требует применения у больных интенсивной ПХТ, что сопровождается развитием тяжелых реакций и осложнений со стороны различных органов и систем пациента. Для предупреждения и лечения таких осложнений необходимо использование современных медицинских технологий, таких как реинфузия ПСК, адекватная сопроводительная корригирующая, антибактериальная, фунгицидная, заместительная терапия, и тщательного мониторинга состояния пациента.

Выживаемость. Правильно установленная стадия болезни и проведенное адекватное лечение позволяет излечить, по данным НИИ ДОГ и зарубежных авторов, 76–56% больных I–III стадиями РМС. Прогноз заболевания при IV стадии менее благоприятен, выживаемость таких детей редко превышает 15%.

Синовиальная саркома

Код по МКБ-10 — С49.

Синовиальная саркома — опухоль мягких тканей детского и подросткового возраста, встречающаяся среди группы опухолей, отличных от РМС в 4% случаев. Саркомы, отличные от РМС, чаще локализуются в области туловища и конечностей. Синовиальная саркома наиболее часто встречается в области нижних и верхних конечностей, в околосуставных областях коленного и локтевого суставов, в области передней брюшной стенки, брюшной полости, крайне редко — в области гортани, плевре, легких, перикарде, сердце и средостении.

Морфология. Согласно Международной классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ синовиальная саркома относится к группе опухолей с неясной тканевой дифференцировкой, но при изучении генетической природы опухоли была выявлена экспрессия генов, сходная со злокачественной шванномой, что позволяет отнести синовиальную саркому к группе опухолей нейроэктодермальной природы. Морфологическая характеристика синовиальной саркомы впервые была представлена G. Simon в 1958 г.

при описании случая злокачественного новообразования коленного сустава взрослого мужчины. Типичная картина синовиальной саркомы при микроскопическом исследовании представлена веретеноклеточными элементами и железистоподобными структурами. Синовиальные саркомы, по классификации ВОЗ 2002 г. подразделяются на монофазный фиброзный тип и бифазный тип с эпителиальными и веретеноклеточными компонентами. Бифазная синовиальная саркома микроскопически состоит из железистых структур, разделенных эпителиальными элементами в строме опухоли. Монофазная синовиальная саркома характеризуется наличием мономорфной популяции веретенообразных клеток, образующих пучки. Наличие оссификатов в массе опухоли считается прогностически благоприятным признаком. По мнению ряда авторов, бифазный вариант синовиальной саркомы более благоприятен, чем монофазный. В 1995 г. F.M. Enzinger и S.W. Weiss выделили низкодифференцированный вариант синовиальной саркомы, составляющий не менее 20% и характеризующийся наличием мелкокруглоклеточных юингоподобных элементов, а также крупных полигональных клеток — рабдоидный вариант. Синовиальная саркома у детей, как правило, характеризуется высокой степенью злокачественности (G2-3 по FNCLCC) и высоким риском развития рецидивов и метастазов. Чаще всего синовиальная саркома метастазирует в легкие и плевру, а также в лимфатические узлы и кости.

Цитогенетическое исследование. Синовиальная саркома характеризуется (X;18)(p11.2;q11.2) хромосомными изменениями, встречающимися в 95% случаев. В ходе этих изменений один из SYT генов, SYT 4 хромосомы 18, сливается с одним из SSX генов хромосомы X. SYT4-SSX1 — самый распространенный вид слияния, присутствующий в ⅔ случаев, второй по частоте обнаружения — SYT4-SSX2, затем, очень редко, SYT4-SSX4. Другие комбинации слияний встречаются реже и в большинстве известных случаев происходят в результате незначительных генетических изменений. При идентификации химерного транскрипта SYT-SSX1 (t18; X) отмечены более высокий риск развития рецидива, укорочение безметастатического периода и снижение общей выживаемости, чем при SYTSSX2 (t18; X).

Клинические проявления синовиальной саркомы у детей практически не отличаются от таковых при РМС, подробно представленных в гл. 16.1.

При диагностике синовиальной саркомы применяются все методы комплексного обследования, представленные в гл. 16.1. Следует отметить, что сходность клинической и морфологической картин при синовиальной саркоме и РМС существенно затрудняют диагноз, в связи с чем применение молекулярно-генетического исследования, определяющего характерную для синовиальной саркомы транслокацию, приобретает неоспоримо высокую значимость при дифференциальной диагностике синовиальной саркомы, позволяя в кратчайшие сроки верифицировать диагноз.

Лечение. Для лечения синовиальной саркомы у детей применяются хирургический, лучевой и лекарственный методы терапии с учетом степени риска, которая определяется размерами первичного очага и степенью зло-

качественности. При размерах опухоли менее 5 см, отсутствия прорастания в соседние органы, операбельности опухоли в объеме R0, возможно начинать лечение с хирургического этапа. Во всех других случаях, а также при объеме резекции R1-2 пациент относится к высокому риску и на первом этапе проводится ПХТ. Лечение детей с синовиальной саркомой осложняется тем, что в настоящее время не найден режим ХТ, к которому опухоль была бы достаточно чувствительна, остается дискутабельной роль адъювантной ХТ. J.J. Lewis et. al, проанализировав 112 случаев синовиальной саркомы у подростков и взрослых, отметили, что только после хирургического лечения в 11 случаях возникли местные рецидивы и у 43 больных — отдаленные метастазы. Несмотря на адекватное хирургическое лечение, почти у 40% пациентов развились отдаленные метастазы в течение 5 лет после окончания лечения, что, безусловно, указывает на необходимость поиска эффективной системной терапии. В настоящее время в лечении синовиальной саркомы у детей применяются комбинации ифосфамида и доксорубицина, ифосфамида, винкристина и дактиномицина. При высоком риске применяются комбинации из 6 препаратов, с включением этопозида и карбоплатина (ММТ 95, 98; ESSG 2004).

В НИИ ДОГ дети с синовиальной саркомой относятся к группе высокого риска и получают лечение по программе лечения детей с РМС высокого риска (см. разд. «Рабдомиосаркома»). Применение комплексного лечения при локализованной синовиальной саркоме, в случае достижения адекватного локального контроля, позволяет добиться 68–70% 5-летней безрецидивной выживаемости. При диссеминированном процессе прогноз крайне неблагоприятный, 5-летняя безрецидивная выживаемость практически не достигает 10%.

Глава 17 Злокачественные опухоли костей

Злокачественные опухоли костей у детей до настоящего времени занимают одну из наиболее драматических страниц детской онкологии и связано это, в первую очередь, с поздней диагностикой и большим количеством больных, поступающих на лечение в запущенных стадиях заболевания.

Эпидемиология. Злокачественные опухоли костей у детей занимают до 10% всех солидных новообразований, уступая лишь опухолям ЦНС, и поражают чаще всего наиболее социально значимый контингент населения — лиц детского, юношеского и молодого возраста. При анализе структуры опухолевого поражения скелета на долю доброкачественных процессов приходится 62%, злокачественных — 30%, метастазов — 8%. В раннем детском возрасте злокачественные опухоли костей практически не встречаются. Доброкачественные опухоли встречаются чаще, чем злокачественные. К наиболее распространенным злокачественным опухолям относятся остеосаркома и опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ). Хондросаркома (ХС) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) относятся к редким злокачественным опухолям. ХС относится к хрящеобразующим опухолям и развивается из клеток хрящевого происхождения. Встречается в 5% случаев первичных злокачественных опухолей костей. ЗФГ составляет 4% от всех злокачественных опухолей костей.

В отличие от доброкачественных опухолей, которые одинаково часто поражают как мальчиков, так и девочек, злокачественные опухоли в 1,2–2 раза чаще встречаются у мальчиков и возникают в период наиболее интенсивного роста скелета и усиленной пролиферации клеток. В последнее время отмеча-

ется увеличение заболеваемости опухолями костей, возможно в связи с акселерацией. Так, было установлено, что дети моложе 15 лет, больные костными саркомами, значительно выше ростом по сравнению с пациентами, страдающими другими формами злокачественных опухолей. Эти наблюдения подкрепляют имеющиеся данные о том, что, вероятно, удлинение сроков роста скелета или чрезмерная стимуляция обменных процессов имеет значение в происхождении опухолей костей.

Заболевание у детей протекает более злокачественно, чем у взрослых, и отличается крайне агрессивным течением: часто рецидивирует и быстро метастазирует, плохо поддается различным методам лечения, нередко требует проведения тяжелых калечащих хирургических вмешательств типа ампутаций и экзартикуляций конечностей.

Классификация. До настоящего времени нет единой стадийной классификации злокачественных опухолей костей: различают локализованную форму (местнораспространенную) и диссеминированную (с наличием метастазов в одну из систем организма).

По системе **TNM-ICD-0 C40, 41** (TNM-7, опубликована в октябре 2009, вступила в силу в январе 2010 г.) распространенность злокачественного процесса костей определяется следующим образом.

T — первичная опухоль.
T1 — опухоль протяженностью менее 8 см.
T2 — опухоль протяженностью более 8 см.
T3 — нарушение непрерывности опухолевой ткани в зоне первичного поражения.
N — регионарные лимфатические узлы.
N0 — лимфоузлы не поражены.
N1 — имеются метастазы в лимфрузлах.
M — отдаленные метастазы.
M1a — имеются отдаленные метастазы в легкие.
M1b — имеются отдаленные метастазы в другие области.
G — степень дифференцировки опухолевых клеток, В настоящее время TNM-классификация предлагает несколько вариантов определения степени злокачественности (табл. 17.1).

Таблица 17.1. Гистопатологическая классификация опухолей костей

Степень злокачественности	G	G
Низкая	I	I II
Высокая	II III	III III

Примечание: СЮ и первичная лимфома кости оцениваются как высокая степень злокачественности.

Распределение по стадии болезни с учетом классификации по TNM и гистопатологической классификации представлено в табл. 17.2.

Таблица 17.2. Стадирование опухолей костей

Стадия	TNM	Степень злокачественности
IA	T1N0M0	Низкая
IB	T2N0M0	Низкая
IIA	T1N0M0	Высокая
IIB	T2N0M0	Высокая
III	T3N0M0	Любая
IVA	Любая TN0M1a	Любая
IVB	Любая TN1 любая M	Любая
	Любая T любая N m1b	Любая

Особенности диагностики, клинической картины, методов лечения злокачественных опухолей костей у детей рассматриваются далее.

Остеосаркома

Код по МКБ-10 — C40-C41.

Остеосаркома относится к наиболее агрессивно протекающим онкологическим заболеваниям человека. Это связано со склонностью данной опухоли к ранней гематогенной диссеминации с преимущественным поражением легких.

Эпидемиология. Остеосаркома — самая частая из первичных злокачественных новообразований костей у детей. Опубликованные результаты наблюдений свидетельствуют, что эта опухоль составляет от 50 до 80% всех сарком скелета. Остеосаркома занимает 6-е место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Частота встречаемости заболевания составляет 0,4 на 100 000. Термин «остеогеная саркома» был предложен в 1920 г. Д. Юингом, который объединил под этим названием большую группу костных опухолей. В дальнейшем были выделены самостоятельные нозологические формы: параостальная саркома, хондросаркома и фибросаркома. Остеосаркома составляет до 6% всех костных опухолей и дисплазий и до 64% всех злокачественных опухолей костей. Пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни (10–20 лет). Мальчики болеют чаще девочек (1,4 : 1). В более раннем возрасте (моложе 10 лет) преимущественно болеют девочки, у которых в этот период костный возраст больше, чем у мальчиков, что указывает на взаимосвязь между ускоренным ростом костей и развитием этих неоплазм. По сводным данным, наиболее частая локализация остеосарком у детей младше 4 лет — проксимальные отделы плечевой кости. Опубликованные результаты свидетельствуют, что в более старшем возрасте (старше 30 лет) остеосаркома носит вторичный характер и возникает на почве другого патологического процесса (например, на фоне болезни Педжета, дисхондроплазии (болезнь Оллье), фибросаркомы, гигантоклеточной опухоли). Были описаны семьи, у членов которых часто встречалась остеосаркома в связи с генетической предрасположенностью к этой опухоли. Наиболее выражен-

пая генетическая предрасположенность выявлена у больных с наследственной ретинобластомой. У больных ретинобластомой остеосаркома встречается в 500 раз чаще.

Этиология и патогенез. Опухоль происходит из примитивной кость-формирующей мезенхимы, характеризуется продукцией остеоида при злокачественной пролиферации веретеноклеточной стромы. Кость-формирующая мезенхима может трансформироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани. Многочисленные исследования свидетельствуют о существовании прямой зависимости скорости роста скелета в пубертатном и препубертатном возрастах с частотой возникновения остеосаркомы. Важным аргументом в пользу существования такой связи можно считать и особенности локализации этой опухоли.

Локализация. Несмотря на то, что остеосаркома может быть обнаружена в любой части скелета, наиболее часто она поражает длинные трубчатые кости конечностей. Обычно опухоль локализуется в костях нижних конечностей (80–90%), в основном в костях, составляющих коленный сустав — в 60–80% случаев. Кости верхней конечности поражаются примерно у 10% больных, при этом наиболее частой локализацией опухоли является плечевая кость (70–90%). В длинных трубчатых костях остеосаркома чаще располагается в области эпиметафиза и метафиза, в то время как в диафизе опухоль определяется примерно в 20% поражений. Реже всего остеосаркома поражает плоские кости (лопатка, ребра, кости черепа и таза), кости стопы, кисти и позвоночника. Таким образом, в локализации опухолевого процесса прослеживается топическая связь опухоли с зонами наиболее активного роста длинных трубчатых костей — эпиметафизами костей, образующих коленный и плечевой суставы.

На ранних стадиях процесса гематогенное распространение опухоли проявляется метастатическим поражением легких. Около 10–20% больных имеют клинически определяемые легочные метастазы в период установления диагноза. Метастазы в легких имеют поверхностное и нередко субплевральное расположение. Возможны также внутрикостные отсевы опухоли или skip-метастазы остеосаркомы. W.F. Enneking впервые предложил определять метастазы в кость, уже пораженную первичной опухолью, как skip-MTS. Skip-MTS представляют собой опухолевые очаги, располагающиеся в пределах той же самой кости, но не имеющие непосредственной связи с первичной опухолью. Как правило, они небольших размеров, с относительно четкими контурами и выявляются в губчатом веществе кости проксимальнее основного очага. Частота обнаружения skip-MTS составляет менее 1%. Наличие таких поражений указывает на плохой прогноз.

Поражение лимфатических узлов встречается в 10% случаев и является плохим прогностическим признаком. Опубликованы лишь единичные сообщения о раннем метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.

Патоморфология. Описание микроскопического строения остеосаркомы исходя из разделения ее на морфологические варианты:

- остеопластическая остеосаркома — 46% случаев;

- остеолитическая — 14%;
- смешанная — 40%;
- телеангиэктатические, хондробластические и др. — 1–5%.

К остеопластическому варианту относятся опухоли с выраженным неопластическим остеогенезом в виде атипичных костных балок, часто образующих сплошные поля. Опухолевые клетки отличаются резким атипизмом и отсутствием правильной архитектоники. В зоне внекостного компонента участки интенсивного костеобразования могут чередоваться с менее плотными клеточными структурами.

При остеолитической структурной форме процессы опухолевого остеогенеза в новообразовании выражены значительно меньше. В опухоли преобладают явления деструкции (лизиса) за счет лакунарной резорбции. Ткань опухоли представлена клеточными элементами с различной степенью атипии, полиморфизма и митотической активности.

Основным диагностическим критерием остеосаркомы остается наличие признаков опухолевого (неопластического) костеобразования. Наличие опухолевого остеогенеза принято считать достоверным признаком принадлежности опухоли к остеосаркоме.

В телеангиэктатическом варианте опухолевое костеобразование происходит в соединительнотканных прослойках, ограничивающих сосудистые полости.

Несколько особое положение занимает так называемая остеоидная саркома, которая по рентгенологической картине относится к остеолитическому варианту, а микроскопически характеризуется относительно высокой продукцией межуточного вещества.

Смешанный вариант остеосаркомы — один из наиболее часто встречающихся вариантов, который сочетает признаки обеих вышеописанных форм. В саркомах этого варианта четко представлен неопластический остеогенез. Костные структуры варьируют от необызвествленного остеоида до атипичной костной ткани. Смешанный вариант является самым частым и наиболее типичным примером остеосаркомы. Иногда хрящевой компонент представлен очень обильно, что создает большие трудности при дифференциальной диагностике.

В последние годы на основании модифицированной классификации ВОЗ (2002) выделяют следующие морфологические варианты обычной или классической остеосаркомы:

- остеобластическая остеосаркома;
- хондробластическая остеосаркома;
- фибробластическая остеосаркома;
- напоминающая ЗФГ остеосаркома;
- напоминающая остеобластому остеосаркома;
- богатая гигантскими клетками остеосаркома;
- мелкоклеточная остеосаркома;
- эпителиоидная остеосаркома;
- телеангиэктатическая остеосаркома;

- хорошо дифференцированная (низкой степени злокачественности).

Также выделяют вторичную остеосаркому, мультифокусную, поверхностную (паростальную) и интракортикальную остеосаркому. Гистологический тип может иметь прогностическое значение, если разделить остеосаркомы на опухоли низкой (паростальные) и высокой степени злокачественности (III–IV степени), к которым относится типичная остеосаркома.

Цитогенетические исследования. Отличительным признаком остеосаркомы считается преимущественно анеуплоидный характер опухолевых клеток. Частота анеуплоидии при этой опухоли составляет, по разным оценкам, от 70 до 100%, при этом индекс ДНК варьирует в пределах 1,19–3,51, в среднем 1,75. Паростальная остеосаркома, которая относится к костеобразующим опухолям низкой степени злокачественности, является почти всегда диплоидной. Небольшой процент остеосарком может состоять из диплоидных клеток с высокой пролиферативной активностью. Среди костеобразующих опухолей анеуплоидия характерна в большей степени для классической остеосаркомы. Это обстоятельство может быть использовано для дифференциальной диагностики опухолей костей и выбора тактики лечения, особенно при сомнительном гистологическом заключении. Замечено, что клональный состав клеточных популяций в остеосаркоме неоднороден. Другой биологической характеристикой остеосаркомы является степень пролиферативной активности опухолевых клеток. С помощью МКА Ki67 было показано, что индекс связывания при остеосаркоме, так же как и при других саркомах костей, был достоверно выше, чем в доброкачественных новообразованиях и составил в среднем 9,7%. Высокая экспрессия Ki67 коррелировала со степенью биологической агрессивности и клиническим течением остеосаркомы. Анеуплоидные опухолевые клетки остеосаркомы отличаются более высокими показателями пролиферативной активности по сравнению с диплоидными. Индекс пролиферации в анеуплоидных опухолях составляет 27,4% по сравнению с 18,2% в диплоидных. Показатели пролиферативной активности остеосаркомы являются высокоинформативными прогностическими критериями. Наибольшую 5-летнюю безметастатическую выживаемость можно ожидать при содержании в опухоли менее 7% клеток в S-фазе, менее 10% клеток в (G_2 + M)-фазе и индексе пролиферации, не превышающем 17%.

Клиническая картина. Клинические проявления остеосаркомы у детей не имеют характерных только для остеосаркомы признаков. Классическая триада — боль, припухлость и нарушение функции — свойственна не только опухолевому поражению, но и многим заболеваниям опорно-двигательного аппарата неопухолевой природы. Клинические проявления остеосаркомы во многом определяются локализацией опухоли, ее размерами и степенью распространенности на окружающие ткани.

По клиническому течению можно выделить два типа остеосарком:

1) стремительное развитие опухоли с нарастанием болевого синдрома и нарушением функции пораженной конечности и быстрым летальным исходом;

2) медленное развитие опухолевого процесса.

Для детей и подростков характерен первый вид клинического течения заболевания. У большинства больных первым симптомом заболевания является боль, которая появляется на фоне полного здоровья и совсем неожиданно. Однако более чем в 50% наблюдений в анамнезе имеется указание на травму именно того участка, в области которого в дальнейшем появляется опухоль. Боль при остеосаркоме обусловлена сдавлением надкостницы и окружающих тканей. Срок с момента травмы до появления заболевания варьирует в довольно широких пределах, но большинство родителей все-таки связывает появление первых симптомов заболевания с травмой. Для проявления остеосаркомы характерны постоянные и самостоятельные боли в покое, интенсивность которых прогрессирует очень быстро, появляются «ночные» боли. Наиболее интенсивные боли наблюдаются при поражении костей голени, что определяется анатомическими особенностями этой области (наличие парных костей, меньший объем окружающих мягких тканей). Характер болевых ощущений носит тупой, ноющий характер. В этот период общее состояние ребенка остается удовлетворительным, иногда в вечернее время возникает субфебрильная температура. Важным клиническим симптомом служит появление опухоли, которая у детей очень быстро проявляется вслед за появлением боли.

По мере роста опухоли появляется болезненность опухоли при пальпации, возникает отечность мягких тканей, кожи, отмечается синюшность, появляется расширенная поверхностная венозная сеть. Одновременно с появлением и ростом опухоли появляется и нарастает нарушение функции конечности, хромота и контрактуры в ближайшем к опухоли суставе.

Остеосаркома склонна к быстрому гематогенному метастазированию, у 20–25% детей, впервые поступивших для обследования, выявляются метастазы в легкие.

Диагностика. Биологические особенности остеосаркомы, выражающиеся в быстром ее росте, гематогенном метастазировании и невозможности определния субклинических метастазов современными диагностическими средствами, обусловливают необходимость *комплексного мониторирования*, включающего клинико-лабораторные, патоморфологические исследования и методы лучевой диагностики (многопроекционная рентгенография, томография, РКТ, МРТ, ангиография, УЗТ, РИИ.

В комплексной лучевой диагностике рентгенологический метод сохраняет ведущее положение и определяет последовательность и объем уточняющих исследований. Методически правильное проведение квалифицированного рентгенологического исследования обычно позволяет не только установить наличие или отсутствие опухолевого поражения кости, но и достоверно судить о его доброкачественности или злокачественности. Рентгенологическое исследование костей является обязательным при болях неясного характера. Необходимо помнить, что при локализации процесса в костях таза, ребрах, позвоночнике, нередко основным симптомом становятся ирра-

диирующие боли не только в костях и суставах, но и в грудной и брюшной полостях. Это приводит к диагностическим ошибкам, так как рентгенологическому исследованию подвергается не первичный очаг, а «болевая зона».

Ввиду возможности различных методов лучевой диагностики план исследования больных должен строиться по определенной схеме. При первично-костных и метастатических опухолях костей у детей используются следующие диагностические мероприятия: рентгенография зоны поражения в стандартных прямой, боковой и косых проекциях, УЗИ, РКТ, МРТ, РИИ, пункционная биопсия опухоли, открытая биопсия по показаниям. Все эти методы, являясь не конкурирующими, а дополняющими друг друга, позволяют в короткие сроки и с наименьшими материальными и временными затратами установить топику и распространенность опухолевого процесса.

Исследования очага поражения необходимо выполнять до и после курсов противоопухолевой терапии, а также после радикального удаления опухоли не менее раза в месяц в первые 6 мес.

Остеосаркома метастазирует в скелет в 17% наблюдений. Чаще всего это происходит у детей с локализацией первичной опухоли в малоберцовой кости (29%), подвздошной (20%), бедренной (19%), большеберцовой (17%) костях и значительно реже — в плечевой (6%) кости.

Рентгенологическая семиотика метастатического поражения соответствует проявлениям первичной опухоли.

Одним из наиболее патогномоничных рентгенологических признаков остеосаркомы принято считать наличие остеофитов, возникающих на границе наружного дефекта компактного слоя кости и внекостного компонента опухоли, который имеет вид характерного «козырька» («козырек» или треугольник Кодмэна»). Другим рентгенологическим симптомом, который свидетельствует о распространении опухоли за пределы кости, являются так называемые спикулы — тонкие игольчатые обызвествления, направленные перпендикулярно длиннику кости. При остеопластическом варианте они бывают различной длины и отходят от коркового слоя в виде «языков пламени».

Распространение опухолевого процесса на окружающие ткани приводит к образованию внекостного компонента, в котором определяются поля оссификации различных размеров. Эти участки, как правило, наблюдаются при остеопластическом и смешанном вариантах остеосаркомы. В единичных наблюдениях при остеосаркоме на некотором удалении от основного массива опухоли можно наблюдать симптом «шаровидных уплотнений».

Определенное диагностическое значение при учете других косвенных рентгенологических признаков у больных до 20 лет имеет симптом частичного расширения метаэпифизарной хрящевой зоны.

Остеолитический вариант остеосаркомы проявляется очагами деструкции различных размеров с нечеткими, неровными контурами. Реактивные изменения надкостницы характеризуются вначале однослойным, а в дальнейшем многослойным периоститом. Опухоль истончает, а затем полностью разрушает кортикальный слой и реактивно измененную надкостницу, выхо-

дит за пределы кости, инфильтрирует мышцы, сосуды и нервы. При этом по краям опухоли образуется характерный периостальный козырек.

При остеопластическом варианте остеосаркомы на первый план выступают остеопластические процессы. Начальным признаком этой разновидности является появление патологических очагов различного размера аморфно-пятнистого или сливного характера.

При смешанном варианте остеосаркомы имеются рентгенологические признаки как остеолитической, так и остеобластической остеосаркомы.

Трепанобиопсия, по нашему мнению, удобный и вполне надежный способ получения материала для исследования. Этот метод практически бескровен, малотравматичен, прост и позволяет получить участок ткани опухоли, достаточный как для цитологического, так и гистологического исследования.

Наиболее эффективной в диагностическом плане является *открытия* или *инцизионная биопсия*, которая позволяет получить материал под визуальным контролем. Открытая биопсия должна проводиться в сложных дифференциально-диагностических случаях с учетом объема предполагаемого оперативного вмешательства. Все виды диагностических манипуляций и операций должны проводиться после предварительной разметки участка биопсии под контролем рентгеноскопии.

Обладая высокой чувствительностью, *радионуклидный метод* исследования с ^{99m}Tc-технетрилом указывает на область поражения, на распространенность процесса, позволяет выявить относительно ранние фазы развития патологического процесса в костной ткани, а также необходим для динамического наблюдения за больным после оперативного лечения для выявления рецидива опухоли.

Эхографическая картина внекостного компонента злокачественных опухолей костей характеризуется наличием объемного образования, широко прилежащего к кости, имеющего гетерогенную структуру и зоны пониженной эхоплотности по периферии, а также гиперэхогенные участки вблизи кости.

Дифференциальная диагностика. Ранняя своевременная диагностика костных сарком представляет очень большие трудности. Об этом говорит тот факт, что почти 70% больных до обращения к онкологу имели различные диагнозы, включающие остеомиелит, миозит, невралгию, туберкулез, различные травматические повреждения. Большинство детей в связи с этим получали неадекватное настоящему диагнозу лечение. Большие трудности возникают нередко при дифференциальной диагностике остеосаркомы и СЮ. В отличие от остеосаркомы СЮ в подавляющем большинстве случаев поражает диафизы трубчатых костей. Очень часто раньше болевого синдрома появляется опухоль. Нередко началу заболевания при СЮ предшествует гипертермия с появлением припухлости, что может симулировать воспалительный процесс и на ранних стадиях остеосаркомы не наблюдается. На рентгенограмме при СЮ полностью разрыхлен корковый слой кости, который резко утолщен, отмечается значительное расширение костномозгового канала. Однако в ряде случаев только морфологическое исследование может способствовать установлению правильного диагноза. Заболевания воспалительного

характера в большей степени стимулируют СЮ, чем остеосаркому. При поражении плоских костей затруднительно установить диагноз остеосаркомы, особенно у детей младшего возраста. Следует отметить, что начальные проявления остеосаркомы никогда не сопровождаются общими симптомами.

Лечение. В настоящее время доказана и подтверждена многими учеными целесообразность неоадъювантного подхода в комбинированном лечении остеосаркомы у детей: предоперационная неоадъювантная ПХТ с последующей операцией, оценкой степени лечебного патоморфоза и адъювантной (послеоперационной) ПХТ. В онкопедиатрии при лечении новообразований костей применяются два основных метода оперативных вмешательств: калечащие (ампутации и экзартикуляции) и сохраняющие. В прошлом практически все хирурги считали ампутации и экзартикуляции методом выбора при остеосаркоме, однако частота рецидивов у больных, перенесших ампутацию пораженной конечности, достигает от 3,6 до 16%. Главным моментом при выполнении этих операций является выбор уровня ампутации. Последний выбирается и устанавливается в зависимости от локализации, протяженности новообразования и от задач возможности предстоящего протезирования. С этой точки зрения ампутация, по возможности, должна быть произведена на функционально выгодном уровне и выполнена в техническом отношении так, чтобы получить выносливую, безболезненную культю. Основной принцип ампутаций и экзартикуляций при злокачественных опухолях костей — проведение их за пределами пораженной кости. Исключением из этого правила следует считать новообразования, расположенные в дистальном отделе бедренной кости. Методика ампутаций и экзартикуляции у детей при остеосаркоме не отличается от операций у взрослых.

Следует отметить, что результаты только хирургического метода лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными. По данным большинства авторов, 5-летняя выживаемость у взрослых больных после радикального хирургического лечения колеблется от 7 до 16,2%, а у детей — от 3,3 до 5,7%. Улучшение результатов лечения с внедрением неоадъювантной интенсивной ПХТ послужило поводом для дальнейшей разработки органосохраняющих операций на конечностях. Большинство авторов считают, что в настоящее время при наличии достаточно эффективных схем ПХТ проведение сохраняющих операций на конечностях у детей оправдано и целесообразно, поскольку способствуют хорошей социальной адаптации ребенка и, как следствие, улучшению качества жизни. В настоящее время при сохраняющих операциях используются эндопротезы как отечественного, так и зарубежного производства. При этом авторы отмечают удовлетворительные, а в ряде случаев хорошие функциональные результаты — более 70% по шкале MSTS. Оперативное лечение заключается в широкой сегментарной резекции пораженного опухолью участка кости с последующим замещением образовавшегося дефекта эндопротезом. За последнее десятилетие в связи с большими достижениями в области ортопедии и протезирования, появлением новых видов эндопротезов показания к проведению органосохраняющих операций расширились.

В частности, появились эндопротезы, позволяющие выполнить тотальное удаление трубчатой кости (экзартикуляцию в двух суставах с замещением дефектов эндопротезами обоих суставов), в том числе «растущие» эндопротезы. Техника выполнения органосохраняющих операций за последние 20 лет не изменилась и подробно описана во многих научных работах.

Показанием к выполнению сохраняющих операций в настоящее время следует считать гистологическое подтверждение диагноза.

Причины отказа от сохраняющих операций:

- прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения;
- гнойные осложнения после трепанобиопсии или после биопсии опухоли;
- прорастание опухолью сосудисто-нервного пучка (относительное противопоказание);
- возраст больного до 3 лет.

После операции должна проводиться оценка лечебного патоморфоза.

Ряд авторов считают не показанным применение ЛТ при остеосаркоме, ХС, фибросаркоме у детей. Проведенные исследования показали, что даже высокие дозы облучения не вызывали выраженного некроза опухоли, что обусловлено высокой резистентностью остеосаркомы к ионизирующему облучению.

В 70–80-е гг. XX в. во всем мире велся интенсивный поиск химиопрепаратов, их комбинаций, доз и методов введения для максимального воздействия на остеосаркому с целью получения максимального некроза опухоли и вследствие этого возможности сохранения конечности. В эти годы в Европе разработан один из ведущих протоколов лечения остеосаркомы COSS-77 (Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group). В последующем каждые 3–4 года проводилась оценка эффективности проведенного лечения и вносились изменения, направленные на увеличение эффективности терапии. При этом определялась активность различных комбинаций химиопрепаратов, их доз, длительности и способов введения.

В исследования с 1977 по 2005 г. включены 3 500 пациентов. На большом клиническом материале в результате кооперированных исследований последовательно был решен ряд важных вопросов. При этом 5-летняя выживаемость больных составила: COSS-77 — 46%; COSS-80 — 66%; COSS-82 — 66%; COSS-86 — 77%. Локальные рецидивы зарегистрированы в 5% случаев, в том числе после ампутации и ротационной пластики в 2,5% (8 из 320), а после резекции кости с опухолью и выполнения сохранных операций в 10,5% (15 из 143).

В протоколе COSS-77 лечение начинали с операции, после чего больным проводилась системная ХТ. Начиная с COSS-80 стали проводить предоперационную ХТ с исследованием степени лечебного патоморфоза опухоли. В COSS-82, COSS-86 послеоперационная ХТ проводилась с учетом степени некроза опухоли.

На основании протоколов COSS-80 и COSS-82 отмечено, что при проведении предоперационной ХТ (46 больных) 5-летняя выживаемость составила 69% по сравнению с 60% для пациентов (28 чел.), лечение которых начинали с ампутации. Девятилетняя выживаемость составила 69 и 43% соответ-

ственно, что показало целесообразность предоперационной ХТ. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных, получавших в предоперационном периоде цисплатин + адриамицин или блеомицин + циклофосфан + дактиномицин (по 59 чел.), составила 66 и 44%. Исследование показало низкую эффективность при остеосаркоме блеомицина и дактиномицина, высокую токсичность циклофосфана, который был заменен на ифосфамид (протокол COSS-82). В COSS-86 проводилась сравнительная оценка внутриартериального (50 больных) и внутривенного (59 больных) введения препаратов платины совместно с системным введением голоксана, адриамицина и высоких доз метотрексата, которая составила 68 и 69% соответственно. Режимы введения платидиама были аналогичными. При оценке внутривенного введения цисплатина в течение 1 и 5 ч эффективность составила соответственно 63 и 77%. При увеличении дозы цисплатина со 120 до 150 мг отмечено некоторое снижение эффективности с 72 до 67%. В 1991 г. при анализе итогов исследования на больших группах больных, получавших внутриартериальную и внутривенную предоперационную ХТ, достоверной разницы в сроках выживания, появлении отдаленных метастазов и непосредственном воздействии на опухоль не получено. На конференции (Pediatric and Adolescent Osteosarcoma Conference) в Хьюстоне в марте 2008 г. были доложены результаты COSS за весь период: 5- и 10-летняя выживаемость составила 75–70% при локализованном процессе в области конечностей и 37–32% при аксиальной локализации и генерализованной форме заболевания.

Несмотря на очевидный прогресс (2- и 5-летная выживаемость > 70 и > 50% соответственно), проблему лечения остеосаркомы нельзя считать окончательно решенной.

Во-первых, около 30–40% опухолей оказываются резистентными к предоперационной ХТ. Применение в послеоперационном периоде более агрессивных режимов лекарственного лечения не всегда улучшает прогноз данной группы больных, не препятствует возникновению местного рецидива и гематогенному метастазированию. Во-вторых, чрезвычайно сложной задачей является лечение развившихся отдаленных метастазов. В-третьих, остается актуальной проблема побочного действия противоопухолевых препаратов, а также достижения оптимального соотношения эффективности лечения и токсичности химиопрепаратов.

Результаты лечения детей с учетом различных факторов показали, что выживаемость (5-летний безметастатический период) у больных, получивших только хирургическое лечение, составила 12%. В группе больных, получивших хирургическое и лекарственное послеоперационное лечение, — 18%; у больных, получивших комплексное лечение (ХТ до операции, облучение опухоли до операции, операция, послеоперационная ХТ), — 37%; у больных, получивших до и после операции препараты платины, — 65%.

Таким образом, проведение современных методов комплексного лечения больных остеосаркомой дает возможность улучшить выживаемость, в большинстве случаев с сохранением пораженной конечности.

Лечение больных остеосаркомой начинается с предоперационной ХТ и включает радикальное хирургическое вмешательство с дальнейшей профилактической послеоперационной ХТ. При появлении отдаленных метастазов в легкие их удаляют хирургически с последующей комбинированной ХТ.

С учетом достижений современной онкологии Children's Oncology Group (COG), Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), European Osteosarcoma Intergroup (EOI) и Scandinavian Sarcoma Group (SSG) была разработана современная стратегия лечения остеосаркомы EURAMOS-1, которая заключается в применении 10-недельной неоадъювантной ПХТ препаратами метотрексат, доксорубицин и цисплатин (MAP) с последующим оперативным вмешательством и оценкой патоморфоза. После 2-го курса выполняется оперативное вмешательство с оценкой эффекта. В случае достижения лекарственного патоморфоза III и IV степени курсы MAP продолжаются: проводят 2 курса по вышеуказанной схеме и 2 курса местного анестетика (без цисплатина), затем вводится пегилированный интерферон в дозе 1 мг/кг ежедневно, при патоморфозе I–II степени проводится ПХТ в альтернирующем режиме(MAPIE): курсы MAP (3-й и 7-й курсы) чередуются с курсами препаратами этопозид, ифосфамид (IE — 4, 6, 8-й курсы) и доксорубицин, ифосфамид (AI — 5-й и 9-й курсы).

В НИИ ДОГ с 2003 г. утвержден протокол лечения остеосаркомы у детей, который состоит из 4 альтернирующих курсов индуктивной ХТ с применением высоких доз метотрексата, этапа локального контроля в объеме радикального удаления опухоли, преимущественно органосохраняющего характера, и этапа консолидирующей ХТ, схема которой зависит от степени лекарственного патоморфоза: при лекарственном патоморфозе III–IV степени проводится ПХТ, аналогичная индукционной, но дозы метотрексата снижаются до 8 гр/м^2, при I, II степени — 4 альтернирующих курса препаратами второй линии.

Выживаемость. Прогноз при остеосаркоме крайне неблагоприятный при одном только хирургическом лечении — у 80–90% больных в течение первого года появляются отдаленные метастазы, чаще всего в легкие, и 5-летняя выживаемость у таких больных составляет 10–15%. У детей с локализованным процессом по данным зарубежных исследований, а также по данным, полученным в НИИ ДОГ, 5-летняя общая выживаемость достигает 70–79%, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 80–85%, у пациентов с диссеминированным процессом 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость не превышает 30%.

Факторы прогноза. В НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведен анализ результатов лечения 155 детей с остеосаркомой в возрасте от 5 до 16 лет, которые находились на лечении с 1990 по 2008 г. При оценке результатов было выявлено, что достоверными факторами прогноза при остеосаркоме у детей следует считать: стадию заболевания, интенсивность ПХТ, степень лечебного патоморфоза, а также концентрацию метотрексата в сыворотке крови в 4 ч от начала его введения. Такие факторы, как пол, возраст также играют определенную роль в развитии заболевания, но, по нашим данным, их значение статистически недостоверно.

Саркома Юинга

Код по МКБ-10 — С40-С41.

Эпидемиология, этиология и патогенез. СЮ — вторая по частоте после остеосаркомы первичная злокачественная костная опухоль, чаще встречается у пациентов детского, подросткового и юношеского возраста и весьма редко выявляется у пациентов старше 30 лет. Отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола, со средним годовым уровнем заболеваемости 3,3 на млн у мальчиков и 2,6 на млн у девочек. По данным отечественных авторов, в России опухоли семейства СЮ (ОССЮ) у детей составляют около 40% всех первичных костных злокачественных опухолей. Пик заболеваемости ОССЮ приходится на возраст 10–14 лет у мальчиков и 5–9 лет у девочек. Дети белой расы заболевают ОССЮ в 9 раз чаще, чем дети негроидной расы. ОССЮ очень редко встречаются у пациентов азиатского происхождения. Причина различий в частоте заболеваемости неизвестна, однако выявлены отличия в некоторых аллелях гена СЮ EWS. Отдельные эпидемиологические исследования показали ограниченную и непостоянную ассоциацию возникновения ОССЮ с избыточной массой тела, временем начала пубертатного возраста и связанного с этим быстрого роста, работой матери в сельском хозяйстве, воздействием ионизирующего излучения, отягощенным по раку семейным анамнезом. В отличие от остеосаркомы СЮ не является составной частью синдрома Ли-Фраумени.

В последние годы в литературе появился термин «семейство опухолей типа СЮ», объединяющий, наряду с СЮ, ПНЭО, такие как периферическая нейроэпителиома, опухоль Аскина, нейробластома взрослых, периферическая нейробластома. Характерной генетической особенностью, доказывающей близкое родство опухолей этой группы, является наличие единой хромосомной транслокации t(11;22)(q12;q24) или ее варианта t(21;22), повреждающей ген EWS. Кроме того, СЮ и ПНЭО характеризуются неотличимыми постоянными структурами с экспрессией протоонкогена: уровни c-myc, c-myb/raf-1 выявляются одинаково у обеих опухолей.

Таким образом, общая характерная хромосомная транслокация и одинаковые нейральные характеристики некоторых клеточных линий СЮ и ПНЭО свидетельствуют в пользу предположения о том, что эти две опухоли сходны и представляют собой разные стадии дифференцировки одного злокачественного типа.

Патоморфология. В 1921 г. J. Ewing впервые описал морфологическую картину злокачественной опухоли костной ткани, состоящей из широких полей небольших округлых клеток без межуточного вещества, позже получившей его имя.

Гистологически СЮ характеризуется наличием бесструктурных масс мелких гиперхроматических клеток без заметных цитоплазматических включений, выявляемых на светооптическом уровне. Опухоль, развиваясь в костномозговом канале, распространяется на костную ткань, оттесняя и разрушая

надкостницу, и поражает мягкие ткани. Внутрикостный компонент обычно твердой консистенции, в то время как внекостный компонент, как правило, является мягкотканным, с участками кровоизлияний и кистозной дегенерации. Дополнительные исследования позволяют обнаружить наличие гликогена в 90% клеток, однако данный признак не является патогномоничным. ИГХ-исследование с помощью авидин-биотин-пероксидазной техники позволяет обнаружить те или иные маркеры нейродифференцировки: нейрон-специфическую энолазу, CD56(Leu7), протеин S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин, синаптофизин, GD2, белки нейрофиламентов. В настоящее время отсутствуют четкие критерии дифференциальной диагностики между СЮ и ПНЭО. Однако обнаружение 2 или более маркеров нейродифференцировки, наличие Homer-Wright розеток и/или признаков нейродифференцировки, выявленных при электронной микроскопии, позволяет поставить диагноз ПНЭО.

Таким образом, показано, что СЮ и ПНЭО являются гистологически схожими мелкокруглоклеточными опухолями, имеющими единую хромосомную транслокацию t(11;22), однако ПНЭО имеет гистологические и иммуногистохимические черты нейральной дифференцировки. Проведение всей панели иммуногистохимических и генетических исследований оправдано высокой специфичностью данных методов и необходимо для дифференциальной диагностики ОССЮ и других мелкокруглоклеточных сарком, таких как альвеолярная РМС, нейробластома, лимфосаркома, мелкоклеточная остеосаркома.

Цитогенетические исследования. Наиболее частой генетической аберрацией, характерной для ОССЮ, является транслокация t(11;22)(q24;q12) с повреждением соответственно генов EWS и FLY1. Данная транслокация, встречающаяся в 80–85% случаев СЮ, была одной из первых хромосомных аберраций при солидных опухолях, клонированной и охарактеризованной на молекулярном уровне. Результатом этой транслокации является слияние генов EWS и FLY1. Ген EWS кодирует РНК-связанный протеин, тогда как FLY1 кодирует ДНК-связанный протеин, относящийся к ETS-семейству факторов транскрипции. Образованный химерный EWS-FLY1 онкопротеин содержит EWS-трансактиваторный домен и FLY1 ДНК-связанный домен. При этом FLY1 определяет специфичность связывания EWS-FLY1 онкопротеина с ДНК, а N-концевая часть EWS вызывает нарушение последовательности активации генов, в норме отвечающих на FLY1 (или близкие ему белки семейства ETS), что является одним из важнейших патогенетических механизмов развития СЮ. Химерный EWS-FLY1 онкопротеин, по-видимому, является промотором экспрессии различных генов, принимающих участие в неопластической трансформации. Некоторые авторы объясняют роль EWS-FLY1 онкопротеина нарушением регуляции транскрипции, тогда как другие предполагают его участие в ингибировании апоптоза. В конце 90-х гг. прошлого века две группы авторов выявили зависимость между вариантами имеющегося онкопротеина EWS-FLY1 и характером клинического течения болезни. Онкопротеин EWS-FLY1 тип 1 (результат слияния экзона 7 гена EWS и экзона 6 гена FLY1)

встречается наиболее часто и определяется у 65% пациентов с транслокацией t(11;22)(q24;q12). Остальные 35% характеризуются широким спектром различных транскрипционных композиций участков EWS и FLY1. В данных исследованиях показано, что EWS-FLY1 тип 1 коррелирует с благоприятным прогнозом и в основном встречается у пациентов с локализованной формой заболевания, реже встречается транслокация t(21;22), приводящая к образованию онкопротеина EWS-ERG. Наличие вторичных хромосомных аббераций, таких как трисомия +8,+12, +2, +5, +9, +15, появление дополнительного материала в длинном или коротком плече хромосомы 1 коррелирует с прогрессией СЮ. Иногда встречаются мутации, вовлекающие гены ETV1 (локализован на хромосоме 7) и E1AF (локализован на хромосоме 17). Установлено, что транслокация t(11;22)(q24;q12) коррелирует с высокой экспрессией на поверхности опухолевых клеток гликопротеина CD99, в 15% случаев CD99 положительных ОССЮ обнаруживаются другие транслокации, вовлекающие 2, 7, 17, 21 и 22-ю хромосомы.

Вторичные цитогенетические нарушения включают потерю короткого плеча хромосом 1, 16, перестройки структуры хромосом 2, 5, 7, 8, 9 и 12. Прогностическая ценность данных нарушений пристально изучается.

Определение цитогенетических и молекулярных нарушений используется при дифференциальной диагностике мелкокруглоклеточных сарком. Определение транслокации t(11;22) возможно методом обратной транскрипционной ПЦР, флуоресцентной гибридизации *in situ* — FISH, методом кариотипирования, что является отчетливым дифференциально-диагностическим критерием СЮ/ПНЭО.

Еще одним высокоспецифичным признаком СЮ является экспрессия продукта псевдоаутосомного гена MIC2p (E2, CD99), выявляющегося более чем в 90–95% случаев этого заболевания. Экспрессия данного белка крайне редко наблюдается при других негемопоэтических опухолях, а его диагностика проводится с помощью специфичных МКА HBA71, RFB-1, 12E7, 013.

Клиническая картина. ОССЮ поражают все кости скелета, однако несколько чаще они развиваются в длинных трубчатых костях конечностей. В последних СЮ первично локализуется в диафизе, метафизе или эпифизе с последующим быстрым прогрессированием по длиннику кости.

Наиболее типичной локализацией СЮ длинных трубчатых костей является диафиз, откуда опухоль распространяется одинаково к центру и периферии кости и отчетливо отличается от локализации опухоли в метафизе, характерной для остеосаркомы. Через зону роста и суставной хрящ опухоль обычно не распространяется.

Чаще всего первичный очаг располагается в бедренной кости (19–27%) и костях верхней конечности (16%), реже — в большеберцовой (11%) и малоберцовой костях (10%). Второй, наиболее типичной, локализацией являются кости таза (21–25% случаев), реже встречается локализация первичного очага в костях осевого скелета (позвонки, кости черепа), ребрах, лопатке, ключицах. Нередко очаги поражения обнаруживаются почти одновременно в

нескольких костях. В отличие от остеосаркомы более часто поражаются плоские кости скелета.

ОССЮ у детей характеризуются более злокачественным течением, чем у взрослых больных, и обладают быстрым ростом и ранним метастазированием. Наличие метастазов при первичном обращении диагностируется у 22–38% пациентов. Метастазирование в основном происходит гематогенным путем, при этом наиболее часто обнаруживается поражение легких (38%), костей (31%), костного мозга (11%). В редких случаях диагностируется поражение лимфатических узлов (менее 10%), которые рассматриваются как отдаленные метастазы, и вовлечение ЦНС как в форме менингеального распространения, так и метастазов в ЦНС (3–6%), встречающихся при далеко зашедших стадиях заболевания.

Как и при других первичных злокачественных опухолях костей, наиболее частыми клиническими проявлениями СЮ являются боль локального или радикулярного характера, припухлость в области поражения и нарушение функции. Начало подострое или острое. Иногда заболевание протекает с маловыраженными клиническими симптомами. В половине всех случаев больные отмечают в анамнезе травму. Как правило, заболевшие предъявляют жалобы на тупые, тянущие, колющие боли, иногда едва ощутимые, которые постепенно нарастают, усиливаясь ночью, но не имеют постоянного характера. При остром и подостром начале наблюдается повышение общей температуры до 38–40 °С. Одновременно с болью отмечается недомогание, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, анемия и похудание. По мере роста опухоли появляется мягкотканный компонент, быстро увеличивающийся в размере, с местной гиперемией, гипертермией и расширенными подкожными венами, ведущим к нарушению функции пораженного органа. У большинства детей припухлость является не только постоянным, но и первым симптомом заболевания. В далеко зашедших случаях может наступить патологический перелом. Вовлечение периферических нервов приводит к неврологической симптоматике, что наблюдается в 3% случаев. Обращает внимание цикличность течения заболевания, когда клиническая симптоматика может временно уменьшиться или вовсе исчезнуть, а затем возобновиться еще с большей силой. Клиническая картина заболевания многими признаками напоминает остеомиелит.

Клиника СЮ ребра имеет некоторые особенности. Обычно опухоль проявляется болями в грудной клетке, иногда боли иррадиируют в плечо, руку и подреберье. При остром начале болезни процесс трактуется как пневмония или заболевание органов брюшной полости.

Диагностика СЮ должна быть комплексной с учетом данных клинического, рентгенологического (традиционная рентгенография и томография, КТ, МРТ, ангиография), лабораторного, радиоизотопного и обязательно морфологического методов. Объем, вид и последовательность диагностических исследований зависят от локализации новообразования.

До настоящего времени одним из ведущих методов диагностики остается традиционное рентгенологическое исследование. К моменту клиниче-

ских проявлений в кости определяется мелкоочаговая деструкция. Она характеризуется множеством мелких, нечетко очерченных участков остеолиза по типу ноздреватого рисунка и сочетается с пластинчатой деструкцией, которую отличает значительное разволокнение и разрушение коркового слоя. Реже наблюдается крупноочаговая деструкция, состоящая из нескольких очагов остеолиза, иногда разделенных костными перегородками. Изредка наблюдается незначительное вздутие кости. Внутренний слой коркового вещества волнистый, местами нечеткий, костномозговой канал расширен. В рентгеновском изображении деструктивные и продуктивные изменения в кости выражаются в разволокнении и разрыхлении коркового слоя и в проявлении нарастающих многослойных пластинчатых периостальных наслоений. В результате этих изменений пораженная опухолью кость приобретает характерное продольное слоистое строение, напоминающее собой луковицу, и появляется типичная для СЮ периостальная реакция — слоистый («луковичный») периостит, отдельные слои которого являются следствием повторяющихся вспышек опухолевого роста. В плоских костях обычно можно видеть только участки крупноочаговой деструкции без периостальной реакции. Реже определяются радиальные костные спикулы (реактивные костные разрастания, образующиеся в мягких тканях при прорастании в них опухоли, и на рентгенограммах образуют характерный радиальный рисунок, располагаясь перпендикулярно к длинной оси кости) с разнообразной по протяженности опухолью в мягких тканях. В период активного роста опухоли на уровне деструкции появляется мягкотканный компонент, стелющийся вдоль кости и вначале четко очерченный жировой межмышечной прослойкой. Патологические переломы встречаются в 5% случаев.

Рентгенологически различают несколько вариантов течения опухоли Юинга при ее локализации в длинных трубчатых костях, которым присущи определенные рентгенологические симптомы:

- I вариант проявляется вначале деструктивным процессом без эндостального остеосклероза, затем возникают спикулы и мягкотканный компонент;
- II вариант характеризуется приблизительно одинаковым сочетанием деструктивного, эндостального и периостального процессов;
- III вариант выражается в превалировании костеобразовательного процесса, однако отчетливо определяется деструкция коркового слоя и образуется мягкотканный компонент;
- IV вариант протекает с умеренным вздутием кости, деструкцией ячеистого характера, разрушением коркового слоя и мягкотканным компонентом.

При поражении ребра СЮ мягкотканный компонент, как правило, приобретает сферическую форму. Опухоль инфильтрирует плевру и осложняет процесс плевритом. Все это затрудняет диагностику деструктивных изменений ребра.

Традиционная рентгенография первичного очага должна быть дополнена УЗИ, КТ и/или МРТ с вычислением объема опухоли с целью определения прогностической группы риска. Радионуклидное исследование костной си-

стемы проводится для определения протяженности первичной опухоли и детекции метастатических очагов в других костях скелета. Рентгенографию легких в двух проекциях для выявления метастатического поражения легких рекомендуется дополнить КТ. При обнаружении образования, исходящего из грудной стенки и растущего в грудную полость, помимо полипозиционного рентгенологического исследования следует производить суперэкспонированные снимки и томографию. Если после такого исследования неясна локализация опухоли, необходимо сканирование скелета для определения вовлечения в процесс ребер.

УЗИ, ангиография, КТ, МРТ и радиоизотопное сканирование дают важную дополнительную информацию для уточнения истинного интрамедуллярного и мягкотканного распространения опухолевого процесса и решения вопроса о сохранной операции, а также с целью динамического контроля.

Лабораторные анализы обнаруживают умеренно повышенную СОЭ, незначительную анемию и лейкоцитоз. Повышение уровня сывороточной ЛДГ коррелирует с объемом первичной опухоли и неблагоприятным прогнозом.

Даже в типичных случаях клинико-рентгенологический диагноз СЮ должен быть обязательно подтвержден морфологическим исследованием. Для этого производится трепанобиопсия с последующим гистологическим и цитологическим исследованием. При сомнительном морфологическом заключении необходима открытая биопсия для верификации диагноза. Пункцию костного мозга для исключения поражения костного мозга необходимо проводить из нескольких мест.

Необходимо отметить, что принципиальным для оценки прогностической группы риска является расчет объема опухоли до начала лечения. Расчет эллипсоидных опухолей (большой объем мягкотканного компонента) производится по формуле $a \times b \times c \times 0{,}52$; для цилиндрических опухолей длинных трубчатых костей с небольшим мягкотканным компонентом: $a \times b \times c \times 0{,}785$.

Дифференциальная диагностика. Наибольшее значение в дифференциальной диагностике ОССЮ имеет остеомиелит, реже — диафизарный туберкулез. По клиническим и лабораторным данным, ОССЮ иногда неотличима от гематогенного остеомиелита.

Общие признаки:

- острое или подострое начало;
- высокая температура;
- местные изменения в виде болей, нарушения функции пораженного органа, покраснения и припухлости;
- лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Дифференциальный диагноз должен проводиться с учетом сроков заболевания по фазам течения патологического процесса. Деструктивные изменения в кости и выраженные периостальные реакции, выявленные в ранний период заболевания, свидетельствуют о наличии опухоли. Большое значение в первые недели клинического проявления заболевания имеют рентгенологически выявляемые изменения мягких тканей. При ОССЮ мягкотканный ком-

понент более или менее четко отграничен межмышечными прослойками, а при остеомиелите мягкие ткани инфильтрированы, поэтому межмышечные прослойки не дифференцируются и занимают большую протяженность. Наличие некрозов к концу первого-второго месяца от начала заболевания, а в более поздние сроки — секвестров — свидетельствует об остеомиелите. Наличие спикул облегчает распознавание ОССЮ.

При относительно медленном течении и ремиссиях ОССЮ из-за появления в ней реактивных процессов возникает сходная клинико-рентгенологическая картина с остеомиелитом Гарре и диафизарным туберкулезом.

Различные варианты течения ОССЮ также следует дифференцировать, главным образом, с другими злокачественными новообразованиями. Так, I и II варианты течения ОССЮ рентгенологически необходимо дифференцировать с остеосаркомой, ХС (не содержащая известковые включения); III вариант — со склерозирующей остеосаркомой; IV вариант — с ячеистым вариантом ХС и гемангиоэндотелиомой, миеломой и гигантоклеточной опухолью.

Гистологически ОССЮ следует дифференцировать с другими мелкоклеточными саркомами, такими как эмбриональная РМС, нейробластома, мелкоклеточная остеосаркома и злокачественная лимфома. ИГХ-исследование может быть решающим в дифференциальном диагнозе СЮ с другими мелкокруглоклетчными опухолями.

Лечение. До появления новых эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов и рациональных схем ПХТ более 90% детей погибали в течение 2–5 лет после установления диагноза заболевания от метастазов в легкие и/или кости. Первым методом лечения, доказавшим свою эффективность при СЮ, был метод локальной ЛТ. Однако пациенты, подвергшиеся только данному методу воздействия, менее чем в 10% случаев пережили 2-летний рубеж. За последние 15 лет применение ХТ в сочетании с локальным контролем (хирургическое вмешательство и/или облучение) позволили достичь более чем 60% больным 5-летней выживаемости.

Эффективность лечения оценивается по стандартным критериям ВОЗ для костных опухолей: полный эффект может быть установлен лишь после тотальной резекции опухолевого очага, морфологически подтвержденном лечебном патоморфозе опухоли VI степени (т. е. при отсутствии жизнеспособной опухолевой ткани) и отсутствии отдаленных метастазов; частичный клинический эффект — редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом продолжительностью не менее 2 нед., отсутствие новых опухолевых очагов; стабилизация заболевания — редукция менее 50% или увеличение не более 25% от первоначального объема опухоли для всех известных очагов; прогрессия заболевания — увеличение более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

Оперативное лечение. Локальный контроль может быть достигнут с помощью хирургического вмешательства или ЛТ.

Радикальное удаление первичной опухоли с минимальными косметическими и функциональными нарушениями, выполненное после неоадъювантной ХТ, в большинстве случаев обеспечивает стойкое излечение СЮ. Особые сложности имеются при опухолях тазовых костей. Только в редких случаях в этой зоне встречаются первичные операбельные опухоли. Большинство из них имеет большие размеры с инвазией мягких тканей и проникновением в полость таза и является неоперабельными.

Оперативный этап лечения возможен у 64–82% пациентов. Многочисленные исследования показали увеличение выживаемости в группе пациентов после хирургической резекции по сравнению с получавшей только ЛТ, в том числе и пациентов с опухолями большого объема.

В последние годы принципиально изменились подходы к оперативному вмешательству по сравнению с ранее принятыми традиционными установками, когда операции выполнялись только по индивидуальным показаниям (рецидивы, патологические переломы, наличие кровотечения) у 10–20% больных. В настоящее время все больные должны получать хирургическое лечение за исключением неоперабельных локализаций (кости таза, позвоночник). Во время операции должен осуществляться принцип абластики — широкая резекция пораженной кости вместе с окружающими нормальными мышцами во всех направлениях, т. е. единым мышечно-фасциально-футлярным блоком с обязательным удалением блоков всех мест предыдущих биопсий.

При наличии патологического перелома конечности, кровотечения в месте первичного очага поражения вследствие распада новообразования показано удаление опухоли в объеме ампутации или экзартикуляции конечности на первом этапе лечения (до проведения индуктивной ХТ). При возможности радикального удаления первичного опухолевого очага с сохранением функции пораженного органа операция должна быть выполнена на первом этапе лечения. При невозможности проведения органосохранной операции на первом этапе лечения ее выполнение должно быть после проведения 3-го курса индуктивной ХТ при локализованном процессе и после 4-го или 5-го при прогностических неблагоприятных вариантах СЮ/ПНЭО. Виды оперативных вмешательств, в том числе и органосохраняющие, с эндопротезированием, указаны выше.

Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях ХТ начинается через 24 ч после проведения операции.

После удаления опухоли определяют степень лечебного патоморфоза с определением жизнеспособных опухолевых клеток в гистотопографических срезах согласно классификации по Huvos (1993).

Лучевая терапия. Лучевое лечение широко использовалось из-за высокой радиочувствительности СЮ с целью излечения первичной опухоли. Высокий процент локальных рецидивов после облучения стал толчком к успешному использованию ПХТ и расширению показаний к оперативному вмешательству.

Эффективность радиологического контроля зависит от адекватности ЛТ и выбранного объема облучения. Так, локальные рецидивы наблюдались

в 21,4% случаев у пациентов, объем облучения которых включал менее 5 см нормальных тканей от определяемой границы опухоли на момент постановки диагноза. У детей, объем облучения которых был 5 см и более от границы опухоли, локальный рецидив наблюдался в 7,9% случаев.

В настоящее время в большинстве международных протоколов (EICESS92, EICESS99, CCG и др.) и в клинике НИИ ДОГ РОНЦ РАМН принят дифференциальный подход к ЛТ в зависимости от эффективности неоадъювантной ХТ и хирургического этапа лечения.

При полном радикальном удалении опухоли ЛТ не проводится.

При микроскипически обнаруживаемой остаточной опухоли после ее удаления облучение проводится в СОД 35–45 Гр.

При макроскопически остаточной опухоли и неоперабельных локализациях — 50–55 Гр.

Не используются более высокие дозы ЛТ (60 Гр и выше) в связи с высоким риском инвалидизации пациентов из-за развития поздних лучевых осложнений и увеличением риска появления вторичных опухолей (остеосаркомы) в облученной кости.

Объем облучения жизненно важных органов не должен превышать следующие уровни:

- спинной мозг — не более 30 Гр;
- сердце — не более 18 Гр на менее 50% объема органа;
- печень — не более 18 Гр на менее 50% поверхности органа;
- почки — одна из двух почек не должна подвергаться облучению;
- тонкая кишка — не более 30 Гр.

Крупнопольное облучение легких также доказало свою эффективность в профилактике рецидивов, повысив 4-летнюю выживаемость у больных с изолированным метастатическим поражением легких с 13 до 53%. Облучению подвергаются также и все выявленные метастатические очаги в СОД = 30–36 Гр. Все костные метастазы должны облучаться в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Необходимо отметить, что суммарная площадь облучения не должна превышать 30% поверхности тела (не более 50% миелопролиферативных зон). Если необходимо облучать большую площадь, то преимущество имеют опухолевые очаги, плохо регрессировавшие на индуктивной терапии. Очаги же, не выявляемые доступными диагностическими методами к началу облучения, не облучаются. Вопрос об их облучении решается индивидуально после консультации с радиологом. Программа облучения пациентов, имеющих другие метастатические поражения, составляется индивидуально.

Химиотерапия. Сочетание адъювантной ХТ, ЛТ и расширение хирургического подхода улучшили прогноз для пациентов с СЮ и ПНЭО. До 1970 г. менее 20% больных с диагнозом СЮ могли рассчитывать на выздоровление. С использованием ПХТ препаратами винкристин, адриамицин, циклофосфан и актиномицин D (VACA) 5-летняя выживаемость у детей с локализован-

ной формой СЮ составила 40–42%, однако пациенты с генерализованной формой переживали этот рубеж только в 13–18% случаев.

В настоящее время в большинстве протоколов для лечения неблагоприятных в прогностическом отношении СЮ/ПНЭО используются альтернирующие курсы VAC, VAdrC, IE (ифосфамид + вепезид). Существующие программы лечения больных с СЮ/ПНЭО из групп высокого риска имеют высокоэффективные лекарственные препараты с обязательным увеличением дозовой интенсивности и уменьшением интервалов между курсами ПХТ. Эффективность замены циклофосфана на ифосфамид в курсовой дозе 9 г/м^2 (курс VAIA) у больных с первично-диагностированной СЮ/ПНЭО в протоколе ET-2 (UK) позволило добиться достоверного увеличения бессобытийной 6-летней выживаемости по сравнению с предыдущим ET-1 исследованием с 34 до 51%. Исследование CESS-86, проведенное с 1986 по 1991 г., стратифицировало 301 пациента с локализованной СЮ на две группы в зависимости от объема и локализации опухоли. Пациенты с опухолями осевого скелета и/или с объемом опухоли более 100 см^3 классифицировались как группа высокого риска, эти больные получали режим ПХТ с заменой циклофосфамида на ифосфамид (VAIA). Пациенты группы стандартного риска получали классический режим VACA. Разницы в 5-летней общей выживаемости больных в данных группах не получено (52 и 51% соответственно, $p = 0{,}92$). Общая выживаемость больных группы высокого риска, получивших лечение по протоколу CESS-86, была выше в сравнении с общей выживаемостью в аналогичной группе пациентов исторического контроля (протокол CESS-81): 52 и 31% соответственно. Данный результат интерпретирован как явное улучшение лечения больных группы высокого риска. Во второе национальное исследование по ОССЮ ET-2, выполненное в Великобритании с 1987 по 1993 г., был включен 201 пациент. Применялся режим VAIA. Пятилетняя общая выживаемость составила 62% в сравнении с 36% в группе исторического контроля (исследование ET-1, режим VACA).Выживаемость в ET-2 в зависимости от локализации составила 73% при поражениях конечностей, 55% при вовлечении в процесс костей аксиального скелета, 41% при опухолях тазовых костей (Craft ACS, 1998). Европейское межгрупповое кооперированное исследование по СЮ (EICESS-92) выполнено совместными усилиями онкологов Германии, Австрии, Нидерландов и Великобритании. С 1992 по 1999 г. 470 пациентов были стратифицированы на группы стандартного и высокого риска: в группу высокого риска включены пациенты с объемом опухоли более 200 см^3, пациенты группы стандартного риска были рандомизированы в два режима: в первом — применялась комбинация VAIA, во втором — VACA. Пациенты высокого риска также были рандомизированы в зависимости от назначения им двух различных режимов: первый режим предусматривал ПХТ по схеме VAIA, второй — EVAIA (с включением этопозида). В группе стандартного риска отмечено преимущество режима VAIA: 5-летняя безрецидивная выживаемость 79% против 71% при использовании VACA. В группе высокого риска отмечено повышение 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании режи-

ма EVAIA до 62% против 54% при применении VAIA. Таким образом, режимы, включающие различные варианты комбинации VAC/IE, стали общепринятыми в лечении локализованных ОССЮ.

Более чем 65% детей с первично-локализованным процессом имеют долговременную безрецидивную выживаемость при проведении современных программ лечения. Однако пациенты с наличием метастазов на момент постановки диагноза и пациенты с локализованной формой заболевания с неблагоприятной локализацией опухоли (кости таза, кости осевого скелета) или имеющие объем новообразования более 100 см^3, образуют группу с очень плохим прогнозом, безрецидивная выживаемость в которой составляет 21–42%. В предварительных исследованиях была показана большая эффективность химиотерапевтических протоколов, включающих ВДХТ в самостоятельном варианте или в комбинации с тотальным облучением тела для пациентов с прогностически неблагоприятными формами СЮ. С начала 80-х гг. XX в. была доказана эффективность высоких доз мелфалана в сочетании с аутотрансплантацией стволовых клеток у больных СЮ/ПНЭО с крайне неблагоприятным прогнозом на стандартную ПХТ. С 1978 по 1999 г. в 89 Европейских центрах проведено 192 ВДХТ с ТПСК пациентам с СЮ. Многофакторный анализ лечения больных группы высокого риска СЮ/ПНЭО с применением ВДХТ в Европе показал высокую эффективность данного метода. В 2008 г. на конференции EBMT Ladenstein R. et al. сообщили окончательные результаты лечения 281 пациентов с ОССЮ крайне высокого риска с применением ВДХТ и аутоТПСК в рамках Межнационального многоцентрового исследования EURO-EWING99. Средний возраст пациентов составил 16,2 года (пациенты в возрасте от 4 мес. до 49 лет). Этап индукции завершили 89% больных, 60% больных получили программное лечение в полном объеме (с ВДХТ комбинацией BusMel), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 27% для всей группы больных и 45% для детей моложе 14 лет, получивших программное лечение в полном объеме.

Результаты лечения с применением ВДХТ следует анализировать с учетом отсутствия рандомизированных исследований и неоднородности групп пациентов. В связи с отсутствием убедительных данных о преимуществах ВДХТ при лечении пациентов с метастазами в скелет/костный мозг такой подход должен быть применен только в контексте исследовательских программ, предпочтительно рандомизированных. Необходимо отметить тот факт, что крайне высокая токсичность ВДХТ позволяет применять ее только в специализированных клиниках.

В 1997 г. в НИИ ДОГ РОНЦ РАМН был создан протокол для пациентов группы высокого риска, состоящий из неоадъювантной ХТ альтернирующими курсами VAC и IE, локальной терапии в виде хирургического удаления опухоли и/или облучения; фазу консолидации в виде ВДХТ с последующей ТГСК или стандартную ХТ аналогичную неоадъювантной, но со снижением доз на 30% для пациентов, подвергшихся радикальному удалению локализованной опухоли.

Выживаемость. Использование приведенного выше протокола лечения достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пациентов с прогностическими неблагоприятными формами СЮ по сравнению с группой исторического контроля с 20,2 до 79,6% , в том числе у пациентов с первичным поражением костей таза (с 0 до 81,2%) и первично-генерализованным процессом (с 0 до 54,7%).

Лечение больных СЮ и ПНЭО высокой степени риска проводится только в условиях высокоспециализированного онкологического отделения при наличии отделения ТКМ для проведения ВДХТ.

Для пациентов СЮ/ПНЭО группы стандартного риска (отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, объем опухоли менее 100 $см^3$, отсутствие патологического перелома или прорастания опухоли в магистральные сосуды) рекомендовано проведение 10 стандартных курсов ПХТ в альтернирующем режиме (VAC, IE).

Использование вышеуказанного протокола достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость детей в группе стандартного риска по сравнению с историческим контролем с 48 до 75,1%.

Эффективны также следующие режимы лечения детей с СЮ, применяемые в протоколе EURO-EWING99. Согласно данному протоколу на этапе индукции проводится 6 курсов VIDE, затем локальный контроль и этап консолидации, состоящий из 7 курсов VAI или ВДХТ.

Прогностические факторы. В ходе проведения основных исследовательских протоколов были выявлены следующие прогностические факторы, достоверно ($p < 0,05$) влияющие на безрецидивную выживаемость: стадия болезни, объем опухоли более 100 $см^3$, локализация первичного очага, наличие операции в программе лечения, степень лекарственного патоморфоза, локализация метастазов и адекватность программы лечения. Наиболее значимыми прогностическими факторами можно считать наличие инициальных метастазов, дозовую интенсивность ХТ, выраженность лечебного патоморфоза, т. е. ответ опухоли на ХТ и обязательное использование оперативного вмешательства в программном лечении.

Злокачественная фиброзная гистиоцитома кости

Код по МКБ-10 — С40-С41.

ЗФГ была выделена в самостоятельную нозологическую форму в 1964 г., когда J.T. Brien и A.P. Stout после ретроспективного анализа гистологических препаратов 1 516 опухолей мягких тканей пришли к заключению, что 15 из них представляют собой особую форму опухоли, которую они назвали злокачественной фиброксантомой. В 1967 г. A.P. Stout и R. Lattes переименовали ее в злокачественную фиброзную гистиоцитому. Одновременно с первыми пу-

бликациями наблюдений ЗФГ мягких тканей появились сообщения о внутрикостной локализации этой опухоли.

Эпидемиология. ЗФГ кости является относительно редкой патологией. Частота колеблется в широких пределах, составляя 0,75–5% от числа первичных злокачественных опухолей костей. Сведения о частоте распределения больных ЗФГ кости по половому признаку противоречивы. Ряд исследователей полагает, что ЗФГ кости поражает лиц обоего пола одинаково часто. В то же время по данным R. Cappana, Н.Н. Петровичева (1987 г.), болеют в основном мужчины. ЗФГ кости наиболее часто встречается у взрослых. Пик заболеваемости приходится на четвертое-пятое десятилетие, у детей заболевание диагностируется крайне редко, в литературе встречается лишь описание единичных случаев.

Локализация. Поражаться могут все отделы скелета, но наиболее часто кости нижних конечностей — 72,7%. По сводным литературным данным и проведенным в Instituto Ortopedico Rizzoli исследованиям, проведен сравнительный анализ локализации ЗФГ кости, при котором выявлено, что наиболее часто поражаются кости, образующие коленный сустав — 67%. Плоские кости скелета в значительно меньшей степени бывают вовлечены в опухолевый процесс — 11–14%. По данным A.G. Huvos опухоли этой локализации составили 8,5% наблюдений. В литературе чаще описываются случаи локализации опухоли в области верхней челюсти, чем в нижней. Другие редкие локализации включают поражение орбиты, височной кости, носовой перегородки. Крайне редко наблюдается поражение позвоночника.

Патоморфология. Имеющиеся в настоящее время сведения о гистогенезе ЗФГ кости противоречивы. Одни авторы признают гистиоцитарную природу опухоли. Двутипичность клеток они объясняют способностью гистиоцитов в экстремальных условиях приобретать функциональные свойства и ультраструктурные признаки фибробластов, т. е. выступать в роли факультативных фибробластов. Однако убеждены, что существует единая примитивная мезенхимальная клетка, способная дифференцироваться в двух направлениях — гистиоцитарном и фибробластическом. Многие авторы в своих работах приводят данные электронно-микроскопического изучения первичных опухолей костей, причем все указывают на гистологическое и ультраструктурное сходство костных опухолей с мягкотканными. Микроскопически отмечается диморфность клеточных элементов: наличие вытянутых веретенообразных фибробластоподобных и полиморфных гистиоцитоподобных клеток. Веретенообразные клетки с вытянутой у полюсов цитоплазмой. Ядра клеток преимущественно овальной формы, гиперхромные, иногда с фигурами митотического деления. Эти фибробластоподобные клетки и коллагеновые, и ретикулиновые волокна группируются в беспорядочно переплетающиеся пучки, часто с формированием «муарового» рисунка. Гистиоцитоподобные клетки могут быть мелкими, крупными или гигантскими. Отдельные крупные многоядерные клетки с периферическим раположением ядер напоминают клетки Тутона. Количество гистиоцитоподобных кле-

ток может варьировать как в разных наблюдениях, так и в разных участках одного новообразования. Атипические фигуры редки и чаще встречаются в гистиоцитоподобных клетках. В.М. Блинов с соавт.(1981 г.) выделили три варианта гистологического строения ЗФГ кости: типичный, гигантоклеточный и воспалительный. Г.А. Галил-Оглы, C.D. Fletcher (1983 г.) различают большее количество гистологических типов опухоли. По их мнению, наиболее часто встречается плеоморфный или типичный вариант, черты которого также обнаруживаются и в других вариантах опухоли: гигантоклеточном, миксоидном, ангиоматозным и смешанном. Гигантоклеточный вариант характеризуется присутствием большого количества гигантских многоядерных клеток, миксоидный отличается скудным числом клеток опухоли среди миксоматозного межуточного вещества, наличием полостей, выполненных слизью и окаймленных фиброзными прослойками и типичных для ЗФГ структур. При ангиоматозном варианте опухоли, который нередко принимают за новообразование ангиогенной природы, среди участков ЗФГ выявляются крупные кистозные полости, заполненные кровью, участки кровоизлияний, а также пролиферация большого количества капилляров. Воспалительный вариант ЗФГ кости напоминает ксантогранулему с обильной инфильтрацией полинуклеарными лейкоцитами между клетками опухоли и в зонах некроза, характерны «тутоноподобные» клетки с кольцевидным расположением ядер. При всех вариантах строения наблюдается реактивное воспаление в ткани опухоли. Рецидив ЗФГ часто имеет иную гистологическую структуру с большим фиброзным компонентом по сравнению с первичной опухолью, возможна также «изменчивость» клеточного состава в процессе ее роста. Минимальными гистологическими критериями отнесения опухоли к ЗФГ кости является наличие трех типов клеток: веретенообразых фибробластоподобных, округлых фагоцитоподобных доброкачественных и злокачественных клеток. Это сочетание и отсутствие остеоида в продукции клеток позволяет отнести опухоль к ЗФГ. Присутствие рассматривается как признак, характерный для остеосаркомы. Наличие нескольких гистологических вариантов опухоли, как следствие значительной вариабельности морфологической картины, было причиной того, что ранее ЗФГ диагностировались относительно редко.

Клиническая картина. В большинстве случаев ЗФГ возникает спонтанно и расценивается как первичная опухоль. В 20% случаев — как вторичная злокачественная опухоль у больных, у которых перед этим диагностировался инфаркт кости, болезнь Педжета, экхондрома, фиброзная дисплазия. Известны случаи возникновения ЗФГ через несколько лет после огнестрельного ранения или травмы, как следствие проведенной ранее ЛТ. Клинические проявления ЗФГ кости разнообразны, не отмечаются какие-либо характерные для этой опухоли клинические признаки. Как правило, они указывают на различные симптомы типичного проявления злокачественных опухолей кости: у 79% больных первым клиническим симптомом ЗФГ кости была боль, у 14% одновременно с появлением боли выявлялась и сама опухоль. В 48,6% боли были постоянными, усиливающимися при ходьбе, в 28,6% приступоо-

бразными и у 22,8% неопределенного характера. В 50% наблюдений отмечалось нарушение функции конечности. Обычно длительность анамнеза охватывает от 1 до 12 мес., но половина пациентов обращается в первый месяц (начало заболевания). Интервал с момента появления первых симптомов болезни до начала лечения составлял от 2 мес. до 20 лет. Это говорит о том, что течение болезни может быть как медленным, так и достаточно агрессивным, обусловливая ранние сроки обращения за медицинской помощью.

Диагностика. Несмотря на широту изучения аспектов ЗФГ кости, ее как клиническая, так и морфологическая диагностика остается сложной. Поэтому для постановки диагноза, так же как и при остеосаркоме, ОССЮ и ХС, необходимо комплексное обследование, включающее клинико-лабораторные, патоморфологические исследования и методы лучевой диагностики (многопроекционная рентгенография, томография, РКТ, МРТ, ангиография, УЗТ, РИИ).

Рентгенодиагностика ЗФГ кости представляет большие трудности в силу неоднородности рентгенологической картины. Рентгенологический метод эффективен в диагностике самого очага поражения, но с его помощью трудно дифференцировать ЗФГ кости от других опухолей костей. Рентгенологически ЗФГ кости часто диагностируют как остеолитическую остеосаркому, фибросаркому или как ОССЮ, у больных старше 40 лет отличить остеосаркому от ЗФГ ввиду их схожести не представляется возможным. Ряд авторов выделяют рентгенологически два типа ЗФГ. Первый тип поражения характеризуется крупноочаговой деструкцией кости, по данным R. Cappana, в 88% наблюдений, нередко со вздутием коркового слоя и его разрушением. При этом опухоль приходится дифференцировать как с остеобластокластомой, так и с литической формой остеосаркомы. Периостальная реакция при этой форме, как правило, отсутствует. Второй тип поражения характеризуется мелкоочаговой деструкцией кости, по данным R. Cappana, О.Н. Хмелева, к нему относятся 12% наблюдений, с нечеткими очертаниями границ поражения, чаще наблюдается разрушение кортикального слоя с периостальными изменениями. A.G. Huvos отмечает образование замыкательных пластинок вокруг внекостного компонента опухоли. При этом рентгенологическом типе возникают значительные трудности в дифференциальной диагностике с ОССЮ, костными метастазами. Кроме того, выделяют центральный и эксцентрический (или краевой) варианты ретгенологического проявления ЗФГ кости. По мнению авторов, разделение ЗФГ на типы и варианты оправдано с точки зрения разного подхода к ним в плане дифференциальной диагностики.

По данным РОНЦ, у каждого четвертого больного был диагностирован патологический перелом, а у ⅔ больных выявлялись метастазы.

Дифференциальная диагностика. Первый вариант ЗФГ прежде всего необходимо дифференцировать с остеолитической остеосаркомой, остеолитическим метастазом, солитарной миеломой, гигантоклеточной опухолью в ее литической фазе, кистами и эозинофильной гранулемой. Следует обратить внимание на то, что солитарная и аневризмальная костные кисты, эозинофильная гранулема и остеолитический метастаз не имеют мягкоткан-

ного компонента, либо он небольших размеров. ЗФГ, как правило, формирует мягкотканный компонент, размеры которого несколько превышают размеры очага деструкции. Остеосаркома вызывает более обширную деструкцию, более выраженный мягкотканный компонент, но без вздутия кости.

Второй вариант (тип) ЗФГ следует дифференцировать с ОССЮ, остеолитическими метастазами и фибросаркомой. ОССЮ поражают кость на большем протяжении и сопровождаются периостальной реакцией, в том числе и спикулами. Фибросаркому центральной локализации практически невозможно отдифференцировать от ЗФГ.

В последних исследованиях интересными представляются данные о применении РКТ в диагностике ЗФГ кости. Так, по данным А.Б. Лукьянченко, при РКТ в 90% случаев в характере поражения преобладала крупноочаговая остеоклазия и только в 10% создавалось впечатление о наличии множественных мелких очагов, формирующих одну крупную зону разрушения. В 50% границы деструкции были четкими, в остальных 50% частично четкими, частично нечеткими, местами даже склеротическими. В качестве характерной особенности диафизарной локализации ЗФГ кости отмечен симптом неравномерной эндостальной фестончатости за счет неравномерного истончения и вздутия кортикального слоя, что наблюдалось в 40% случаев. В 70% наблюдений при РКТ внекостный компонент каких-либо включений не содержал и только в 30% в его массиве замечены немногочисленные кальцинаты в виде хлопьев, глыбок или фрагментов разрушения и вздутого кортикального слоя. При сравнении данных с результатами стандартного рентгенологического и последующего макроскопического исследования резецированной кости отмечено, что значения протяженности деструктивных изменений в кости близко соответствуют друг другу с различием, не превышающим ±1–2 см в 100% наблюдений.

Лечение. Большинство исследователей отмечают, что ЗФГ кости является биологически очень злокачественной опухолью. Это выражается не только в высокой частоте рецидивирования опухоли, но и в метастазировании как гематогенным, так и лимфогенным путем. Наиболее часто поражаются легкие (85%). Нередки также поражения других костей (12%), печени, почек. Метастазирование в лимфатические узлы наблюдается нечасто (1–2%).

По данным R.V. Kumar, в 28,5% наблюдений появились метастазы на первом году жизни после хирургического лечения. По результатам R. Cappana локальный рецидив ЗФГ кости наблюдался через 7 мес. (от 1 до 15 мес.). В 64% местный рецидив был после неадекватного хирургического лечения, в 21% — после ампутации, в 17% — после широкой резекции. Если всех больных (90 наблюдений) разделить на четыре группы с различными схемами лечения, то картина рецидивирования складывалась следующим образом:

- в группе, где было проведено только неадекватное хирургическое лечение, рецидив был в 56% наблюдений;
- в группе, где было выполнено неадекватное хирургическое лечение в комбинации с послеоперационной адъювантной ХТ, рецидив был в 83%. Уве-

личение числа рецидивов авторы объясняют тем, что химиотерапевтическое лечение назначалось больным с макроскопическими остатками опухоли после операции;
- в 15,5% случаев рецидив возникал в группе больных, где было адекватное хирургическое лечение;
- в 14% случаев в группе больных, где адекватное хирургическое лечение комбинировалось с адъювантным химиотерапевтическим лечением.

Таким образом, на большой группе наблюдений показано, что наименьшее количество рецидивов наблюдалось в группе больных, где адекватное хирургическое лечение комбинировалось с адъювантным химиотерапевтическим.

В настоящее время комбинированное лечение ЗФГ у детей состоит из предоперационной неоадъювантной ПХТ с последующей операцией (преимущество отдается органосохраняющим оперативным вмешательствам), оценки степени лечебного патоморфоза и адъювантной (послеоперационной) ПХТ, которая проводится по программе лечения остеосарком НИИ ДОГ.

Протокол лечения остеосаркомы у детей описан выше.

Выживаемость и факторы прогноза. Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов составляет 70% при условии применения интенсивной программы лечения. Факторы прогноза при ЗФГ: стадия болезни, интенсивность ПХТ, наличие оперативного вмешательства, степень лечебного патоморфоза.

Хондросаркома

Код по МКБ-10 — С40-С41.

ХС относится к числу крайне злокачественных и непредсказуемых по клиническому течению опухолей. Полагают, что эти новообразования могут возникать из островков хряща, сохранившегося с периода эмбрионального или раннего постнатального развития кости, а также из недифференцированных мультипотентных клеток мезенхимального происхождения.

Эпидемиология. Частота выявления ХС составляет от 10 до 38% первичных опухолей скелета. ХС может развиться как первичная злокачественная опухоль или как вторичная в результате малигнизации доброкачественной хрящевой опухоли или диспластического процесса в кости.

Опухоль может встречаться у лиц в возрасте от 5 до 85 лет. ХС встречается у 0,45% детей с первичными опухолями, дисплазиями и дистрофиями скелета. ХС, как первичная злокачественная опухоль хрящевой ткани, встречается значительно реже, чем вторичное новообразование, возникшее в результате малигнизации доброкачественных хрящевых разрастаний, в первую очередь, диспластических, но у детей обе формы встречаются редко. ХС, локализующиеся в длинных трубчатых костях, растут медленно, ХС, локализующие-

ся в плоских костях, растут быстрее. ХС почти одинаково часто наблюдается как у мужчин, так и у женщин.

Патоморфология. Как самостоятельная нозологическая единица ХС была выделена из групп остеосарком в 1930 г. D.R. Phemister, проанализировав 10 случаев злокачественной скелетной опухоли с выраженным хрящевым компонентом, предложил включить ХС в классификацию Американского комитета по регистрации костных опухолей в 1939 г. Однако структурные критерии ХС оставались неясными до тех пор, пока в 1943 г. Lichtenstein и Jaffe не предприняли попытку найти критерии дифференциальной диагностики между высокодифференцированной ХС и хондромой. Авторы выделили три основных морфологических критерия по наличию:

1) большого количества клеток с пухлыми ядрами;
2) большого количества клеток с двумя ядрами;
3) гигантских хрящевых клеток с большими одиночными или с множественными ядрами, содержащих глыбчатый хроматин.

Вместе с тем, как отмечают эти же авторы, при истинной ХС ткань опухоли никогда не продуцирует остеоид, и имеющееся атипичное костеобразование проходит через стадию хряща (вторичный остеогенез) в отличие от остеосаркомы, где формирование кости идет по типу первичного остеогенеза. Наличие остеоида и до настоящего времени является главным морфологическим отличием данных опухолей.

В дальнейшем, продолжая работу в данном направлении, O'Neal, Ackerman (1952) на основании собственных и ранее описанных в литературе наблюдений разделили ХС в зависимости от гистологического строения опухоли на три степени злокачественности:

- I степень — низкой злокачественности;
- II степень — умеренной злокачественности;
- III степень — высокой злокачественности.

Однако Ю.Н. Соловьев (1970) считает, что эти обозначения являются условными и отражают, главным образом, только структурную характеристику новообразования, а понятие степени зрелости гораздо шире и должно отражать функциональные особенности опухолевой ткани, по-видимому, правильнее обозначать как ХС низкой, средней и высокой степени структурной анаплазии. В 1955 г. Lichtenstein описал новый вид хрящевой опухоли под названием «периостальная ХС», локализовавшуюся в плечевой кости у мальчика, а Joffe в 1958 г. назвал опухоль юкстакортикальной ХС, под которым она и вошла в Международную гистологическую классификацию опухолей кости. Следует отметить, что данную опухоль следует дифференцировать с вторичной ХС, развившейся из остеохондромы. В 1959 г. Lichtenstein, Bernstein выделили хрящевую опухоль, гистологически характеризующуюся наличием, кроме типичных структур ХС, участков типа гемангиоперицитомы и недифференцированного компонента в виде полей крупных клеток типа СЮ. Из-за схожести недифференцированных участков ХС с мезенхимальным хрящем данная опухоль и получила название мезенхимальной ХС. Более 90% составляют

так называемые обычные, или классические (внутрикостные), ХС. Первичная юкстакортикальная (поверхностная) ХС встречается исключительно редко, но известны злокачественные изменения в виде вторичной малигнизации остеохондром (костно-хрящевых экзостозов). В 1970 г. Mc. Farland и Reed выделили опухоль под названием дедифференцированная ХС, в которой наряду с участками дифференцированной ХС встречаются резко анаплазированные участки, напоминающие РМС, остеосаркому и гемангиоперицитому и отличающуюся наиболее злокачественным течением и плохим прогнозом. В 1976 г. Uni et al. выделили хрящевую опухоль низкой степени злокачественности под названием светлоклеточная ХС, которая ранее расценивалась как доброкачественная опухоль. Характерной чертой данной опухоли является наличие хрящевых клеток со светлой широкой цитоплазмой. Если сопоставить различные варианты ХС по типу и степени дифференцировки, метастатическому потенциалу, то наиболее анаплазированной (с наибольшей степенью опухолевой прогрессии) окажется дедифференцированная ХС, затем идет мезенхимальная, после этого располагаются светлоклеточная ХС и ХС III степени анаплазии, а затем уже ХС II и I степени, которые обычно продуцируют значительное количество межуточного вещества гиалинового типа, что убедительно свидетельствует об их хрящевой природе.

Вторичные ХС, которые могут возникать как осложнение других патологических состояний (например, болезни Оллье — дисхондроплазии), морфологически подобны обычной классической ХС, но они составляют отдельную группу и определяются клиническими условиями, которые приводят к их возникновению.

Разделение ХС на первичную, возникающую в первично не измененной кости, и вторичную, развивающуюся из ранее имевшегося доброкачественного поражения, впервые произвел Phemister в 1931 г. Деление на первичную и вторичную ХС признается не всеми исследователями, но имеет прогностическое значение. Первичные опухоли чаще возникают у молодых и характеризуются более злокачественным течением. Вторичные — возникают преимущественно в старшем возрасте и развиваются значительно медленнее. К доброкачественным процессам, на фоне которых развивается вторичная ХС, относятся хондрома, остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз), множественные костно-хрящевые экзостозы, очаги дисхондроплазии, синдром Мафуччи, хондромиксоидная фиброма. Учащению развития вторичной ХС способствуют травма, нерадикальные оперативные вмешательства, нерациональное терапевтическое лечение, особенно физиотерапевтическое и лучевое. Вторичная ХС на фоне солитарого поражения скелета костно-хрящевым экзостозом развивается в 1–2% случаев, на фоне множественного поражения — от 5 до 25% наблюдений, причем при локализации в длинных трубчатых костях процент озлокачествления гораздо выше (до 50%), чем в коротких трубчатых костях (1%). Озлокачествление хондробластомы и хондромиксоидной фибромы наблюдается исключительно редко. Иногда ХС возникают экстраскелетно. ХС, возникающая в мягких тканях, обычно бывает миксоидной и представляет

собой определенную нозологическую единицу. ХС хрящевых структур гортани — редкий, но хорошо известный вид поражения этого органа.

Локализация. Опухоль преимущественно локализуется в длинных костях, главным образом нижних конечностей. В длинных костях опухоль может развиваться в любом ее отделе: центрально или эксцентрически, в плоских — обычно эксцентрически. Среди плоских костей ХС наиболее часто локализуется в костях таза, ребрах и лопатке. Она несколько преобладает в костях туловища (около 25–45% в костях таза и 20% в ребрах), крайне редко наблюдается в позвоночнике и черепно-лицевом скелете,когда опухоль возникала в верхнечелюстной пазухе, нижней челюсти, полости носа, носоглотке, орбите и основании черепа.

Хондросаркома длинных трубчатых костей. Примерно 45% ХС возникает в длинных трубчатых костях конечностей. Наиболее частым местом поражения является проксимальный отдел бедренной кости (около 12% всех случаев), затем дистальный отдел бедра (8%), проксимальный отдел плечевой кости (8%) и проксимальный отдел большеберцовой кости.

Хондросаркома плоских костей. Таз — одна из самых частых локализаций ХС (около 25% всех случаев). Чаще всего поражается подвздошная кость (около 15% всех случаев), затем следуют лонные и седалищные кости (9%). Второй частой локализацией среди плоских костей является лопатка (5%).

Хондросаркома ребер и грудины. Ребра и грудина являются частой локализацией (около 12% всех случаев). ХС ребер и грудины могут быть иногда диагностированы случайно при рентгенографии грудной клетки по другому поводу, возрастной пик частоты для опухолей этой локализации ниже, чем для ХС других отделов скелета. В типичных случаях это расширяющееся просветление на рентгенограмме с пятнами кальцификатов, что гораздо лучше различимо при КТ-сканировании. Широкое *en bloc* иссечение этих опухолей с прилежащими отделами грудной стенки требует последующего местного контроля на предмет рецидива. ХС данной локализации обычно имеют I или II степень гистологической зрелости. Клинические отличия, связанные с опухолями данной локализации, создают впечатление, что патогенетически они могут представлять собой отдельную группу ХС. С практической точки зрения все хрящевые поражения ребер и грудины с энхондромоподобной морфологией, превышающие в диметре 2–3 см, должны рассматриваться как потенциально злокачественные, т. е. ХС.

Хондросаркома черепно-лицевых костей. Встречаются редко, составляя около 2% всех случаев. Чаще они обнаруживаются в основании черепа, но могут возникнуть в орбите, полости носа, околоносовых пазухах или в области глотки. Гистологически ХС этой локализации обычно имеют строение, соответствующее низким степеням злокачественности с четкими очагами кальцификации, которые лучше видны на компьютерных томограммах.

Хондросаркома позвоночника. Встречаются редко (около 5% всех случаев). Как правило, они возникают в теле позвонков и распространяются на прилежащие мягкие ткани и позвоночный канал. С некоторым преобладани-

ем ХС локализуются в нижних грудных, поясничных позвонках и в крестце. Реже они встречаются в верхних грудных и шейных отделах позвоночника. Рентгенологически ХС выглядит как рентгенопрозрачный дефект. Если имеются типичные очаги кальцификации, то уже по рентгенограммам может быть высказано предположение о наличии ХС. Степень распространенности лучше выявляется при аксиальной КТ или МРТ.

Хондросаркома мелких костей кистей и стоп. Очень редко (в 1% всех случаев) ХС все же обнаруживается и в этой локализации.

Клиническая картина. Клинические проявления ХС зависят от особенностей морфологического строения. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный анамнез с малой выраженностью симптомов. Опухоли могут достигать больших размеров. Местные симптомы в основном сводятся к классической триаде: боль, припухлость и нарушение функции. Степень выраженности симптомов различна в зависимости от возраста пациента, а также продолжительности анамнеза и локализации процесса. Общие симптомы в виде недомогания, постоянной гипертермии, слабости, похудания, нарушения сна наблюдаются, как правило, в поздних стадиях заболевания. Несмотря на боли, пациенты иногда в течение продолжительного времени не обращаются к врачу. При осмотре определяется припухлость соответственно месту поражения. Возможен отек нижней конечности с признаками тромбофлебита, если опухоль локализуется в верхней трети бедренной кости или тазовых костях. Клинические симптомы поражения тазовых органов наблюдаются при прорастании ХС в полость таза. Клинически озлокачествление ХС проявляется усилением болей и прогрессивным ростом образования. Одной из особенностей ХС является ее позднее метастазирование. Нарушение функции органов при ХС грудной стенки отмечается по нескольким вариантам в зависимости от локализации и течения заболевания. В 1-м варианте при расположении опухоли в верхних ребрах (1–4) может поражаться плечевое сплетение, что приводит к развитию синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм) и/или развитию мышечной слабости в верхней конечности. При локализации опухоли в заднем отрезке ребра не исключена возможность врастания в позвонки, прорастания в позвоночный канал с развитием компрессии спинного мозга и соответствующими неврологическими нарушениями, такими как болевой синдром, парез или паралич нижних конечностей, нарушение функций тазовых органов. В некоторых случаях вследствие сдавления массивным внутригрудным внекостным компонентом опухоли органов средостения и крупных сосудов, раздражения нервных окончаний возможны одышка, симптомы дыхательной недостаточности и/или синдром сдавления верхней полой вены, возможны случаи спонтанного пневмоторакса. Иногда спонтанный пневмоторакс и дыхательная недостаточность возникают вследствие массивного метастатического поражения легочной ткани с распадом. ХС — злокачественная опухоль, склонная к быстрому гематогенному метастазированию. Наиболее часто метастазы возникают в легких.

Диагностика ХС, так же как и описанные выше остеосаркома и ОССЮ, требует комплексного мониторирования, включающего клинико-лабораторные, патоморфологические исследования и методы лучевой диагностики (многопроекционная рентгенография, томография, РКТ, МРТ, ангиография, УЗТ, РИИ).

В комплексной лучевой диагностике рентгенологический метод сохраняет ведущее положение и определяет последовательность и объем уточняющих исследований.

Уточнение рентгенсемиотики центральной ХС позволило выделить 3 основных типа.

Первый тип проявляется очаговой или диффузной деструкцией, умеренным вздутием, разрушением замыкающей пластинки и образованием внекостного компонента. В последнем, а также в очагах деструкции, как правило, содержатся множественные известковые включения. При данном типе ХС возможен реактивный остеосклероз на границе очага деструкции, сочетающийся с периостозами.

Второй тип характеризуется почти аналогичными признаками, однако вздутие, обызвествления, реактивный остеосклероз и периостоз слабо выражены либо вовсе отсутствуют.

Третий тип ХС рентгенологически проявляется умеренным вздутием кости и ячеистой структурой. В поздней фазе развития корковый слой разрушается и возникает внекостный компонент. Этот тип ХС — самый сложный для диагностики. При эксцентрическом варианте роста ХС выявляется краевая деструкция кости различной протяженности и глубины. На уровне деструкции располагается внекостный компонент с четкими бугристыми контурами, на фоне которого, как и в очаге деструкции, определяются обызвествления различной степени выраженности. Иногда среди конгломератов обызвествления прослеживаются участки окостенения. Как правило, встречаются разнообразные периосты: линейные, многослойные, козырьковые и, очень редко, спикулы. Указанные периостозы локализуются на границе с очагом деструкции. Большие трудности для рентгенодиагностики представляет ХС, растущая из реберного хряща. На рентгенограммах, выполненных по касательной, определяется добавочное образование; гомогенное или с известковыми включениями. Костная часть ребра не изменена. Описанные изменения абсолютно тождественны рентгенологическим проявлениям хондромы этого же отдела ребра.

Цитогенетические исследования. Последнее время широкое внедрение в клиническую практику метода проточной цитофлюорометрии позволило изучить одну из основных характеристик злокачественных опухолей: степень плоидности ДНК и пролиферативную активность их клеток. Для большинства доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей характерно диплоидное содержание ДНК. Клетки остеохондром содержат диплоидный набор хромосом, хотя редко может отмечаться анеуплоидия. Хондрома и хондробластома являются преимущественно

диплоидными. Частота анеуплодии при ХС варьирует от 33 до 100%. Нарушения содержания ДНК могут заключаться в наличии диплоидных опухолей с высокой пролиферативной активностью, эуплоиднополиплоидных опухолей и четко анеуплоидных, особенно в низкодифференцированных опухолях. В исследовании, в котором все ХС были анеуплоидными, в половине случаев отмечен широкий G0-G1 пик; кроме этого, наблюдалась гиподиплоидность и выраженная анеуплоидия. Показано существование корреляции между анеуплоидностью и степенью дифференцировки опухоли. При опухолях низкой степени злокачественности частота и степень анеуплодии значительно ниже. Содержание ДНК в этих опухолях оказалось важным фактором прогноза. Больные с диплоидными опухолями имели лучший прогноз, чем больные с гипоплоидными ХС, при этом независимо от локализации, размеров, степени дифференцировки и лечения. Авторы полагают, что плоидность более информативна для прогноза и лечения (ХТ), чем гистологическая типификация ХС.

«Пограничная» группа хрящевых поражений является причиной большинства проблем в диагностике и лечении. Едва уловимые, но значительные гистологические изменения убирают эти опухоли из ряда явно доброкачественной категории. Опыт многих авторов показал, что те «атипичные» или «пограничные» хрящевые поражения, которые вызывают затруднения в интерпретации у патологоанатома, почти несомненно окажутся и будут вести себя как низкозлокачественная ХС. Вторичные ХС имеют потенциал пониженного роста и медленное прогрессирование в отличие от первичных ХС, которые могут расти быстро и прогрессивно, с более злокачественным клиническим течением.

Лечение. Программа лечения для светлоклеточной ХС, ХС I степени злокачественности, ХС II степени злокачественности с высокой степенью плоидности включает только оперативное лечение.

Риск-адаптированная программа лечения проводится при мезенхимальной ХС, ХС III степени злокачественности, ХС II степени злокачественности с низкой степенью плоидности состоит из трех этапов (индуктивной ПХТ, локального контроля и консолидационной ПХТ) и зависит от степени риска.

При локализованной стадии ХС II и III степени злокачественности (группа стандартного риска) ПХТ проводится препаратами доксорубицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид в альтернирующих режимах (по программе лечения остеосаркомы в НИИ ДОГ без включения метотрексата).

При диссеминированной стадии ХС II и III степени злокачественности, мезенхимальной ХС (группа высокого риска) с дополнительным применением высоких доз метотрексата (по программе лечения остеосаркомы в НИИ ДОГ).

Выживаемость. Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов составляет 75–80% при условии применения риск-адаптированной программы лечения, основанной на определении степени злокачественности опухоли (с помощью метода проточной цитофлюорометрии).

Факторы прогноза. Был произведен анализ факторов прогноза при ХС костей у детей. Установлено, что достоверно влияют на результаты лечения следующие факторы.

1. Интенсивность ПХТ: применение более интенсивного режима позволило повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость с 50,6 ± 8,3 до 75,4 ± 7,8% ($p = 0,023$).
2. Наличие оперативного лечения: 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов при наличии операции составила 80,5 ± 5,8%, при отсутствии операции — 23,8 ± 9,2% ($p = 0,0001$).
3. Степень лечебного патоморфоза: 5-летняя безрецидивная выживаемость при четвертой степени лечебного патоморфоза составила 100%, при третьей — 88,4 ± 10,4%, при второй — 52,5 ± 13,3%, при первой — 48 ± 11,2% ($p = 0,0086$).

Глава 18 Нейробластома

Нейробластома — злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональных нейробластов симпатической нервной системы. Одна из наиболее часто встречающихся опухолей детского возраста. Большинство опухолей локализуется забрюшинно в надпочечнике — 32%; внеорганно паравертебрально — 28%; средостении — 15%; в области таза — 5,6%; на шее — 2%. Число неустановленных зон первичного развития опухоли — около 17%. Нейробластома имеет тенденцию к метастазированию в определенные зоны: костный мозг — 81%, кости — 69%, лимфатические узлы — 65%, печень — 19%, легкие — 10%, ЦНС — 8%. Среди детей до 1-го года заболеваемость нейробластомой составляет 38% всех солидных опухолей. Чаще нейробластома регистрируется у детей в возрасте 2–5 лет. В 70% случаев уже при установлении первичного диагноза выявляются отдаленные метастазы. У детей 1-го года жизни опухоль может самостоятельно регрессировать, у других больных нейробластома может подвергаться спонтанному созреванию до доброкачественной опухоли — ганглионевромы.

Эпидемиология. В структуре опухолей у детей нейробластома занимает 4-е место, уступая гемобластозам, опухолям ЦНС и саркомам мягких тканей. По частоте нейробластома конкурирует с нефробластомой. Удельный вес опухоли составляет 7,0–8,0% всех злокачественных опухолей у детей.

Скрининг. Для проведения скрининга нейробластомы используют исследование мочи на содержание метаболитов катехоламинов, определение нейрон-специфической энолазы и УЗИ.

Классификация. TNM-классификация нейробластом представлена в табл. 18.1. Для клинического стадирования нейробластомы используется классификации по системе INSS (табл. 18.2).

Таблица 18.1. TNM-классификация нейробластомы

Стадия	Категории T, N, M
I	T1 — единичная опухоль размерами ≤ 5 см в наибольшем измерении; N0 — нет признаков поражения лимфоузлов; M0 — нет признаков отдаленных метастазов
II	T2 — единичная опухоль > 5 и ≤ 10 см; N0 — нет признаков поражения лимфоузлов; M0 — нет признаков отдаленных метастазов
III	T1-2, N1 — метастатическое поражение регионарных лимфоузлов; M0 — нет признаков отдаленных метастазов; T3 — единичная опухоль > 10 см, любая N, M0
IVA	T1-3, любая N, M1 — есть отдаленные метастазы
IVB	T4 — множественные синхронные опухоли, любая N, любая M
IVS	Дети до1-го года с T1-3, N0, метастазы в костный мозг, под кожу, печень

Таблица 18.2. Стадирование нейробластомы по системе INSS

Стадия	Распространенность опухолевого процесса
I	Локализованная опухоль с возможностью полного удаления (с или без микроскопических резидуальных очагов опухоли; в лимфоузлах той же стороны при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются; лимфоузлы, прилежащие к первичной опухоли и удаляемые вместе с нею, могут содержать опухолевые клетки)
IIA	Локализованная опухоль, макроскопически полностью не удаляемая; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются
IIB	Локализованная опухоль с возможностью макроскопически полного или частичного удаления; в лимфоузлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, определяются опухолевые клетки. Увеличенные лимфоузлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток
III	Неудаляемая односторонняя опухоль, инфильтративно распространяющаяся за среднюю линию, с или без поражения регионарных лимфоузлов; локализованная односторонняя опухоль с поражением регионарных лимфоузлов противоположной стороны; опухоль с двусторонним распространением по отношению к средней линии с инфильтративным ростом (удаляемая) или распространяющаяся по лимфоузлам
IV	Любая первичная опухоль с поражением отдаленных лимфоузлов, костей скелета, костного мозга, печени, кожи и/или других органов (за исключением органов и возраста, обозначенных в стадии 4S)
IVS	Локализованная первичная опухоль (как при стадиях 1, 2A или 2B) с диссеминацией в кожу, печень и/или костный мозг (строго у детей до 1-го года)

Патоморфологическая классификация

Ганглионеврома — дифференцированная (доброкачественная) форма. Состоит из зрелых ганглионарных клеток, часто обызвествляется.

Ганглионейробластома — промежуточная между ганглионевромой и нейробластомой форма. Зрелые ганглионарные клетки и недифференцированные клетки обнаруживают в разных отделах опухоли в разных пропорциях.

Нейробластома — недифференцированная форма. Состоит из мелких круглых клеток с темно-пятнистыми ядрами. Часто могут обнаруживать розетки и характерные нейрофибриллы. В опухоли обнаруживают геморрагии и участки кальцификации.

Гистологические степени злокачественности нейробластомы:

- кальцификация и низкая митотическая активность;
- кальцификация или низкая митотическая активность;
- отсутствие кальцификации или низкой митотической активности.

Этиология и патогенез. Условия для возникновения опухолевой пролиферации обусловлены большой интенсивностью и напряженностью процесса роста и развития симпатической нервной системы у младенцев. Срыв процесса дифференцировки может произойти в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных факторов. Цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии в опухолевых клетках (изменение плоидности, делеция короткого плеча хромосомы 1, амплификация гена N-mic) могут привести к нарушению регуляции и потере равновесия между генами, осуществляющими онкосупрессорную функцию.

Нейробластому отличает ряд черт ее биологического поведения, не свойственных другим злокачественным опухолям: способность к спонтанной регрессии (наиболее часто подвержены обратному развитию нейробластомы у детей первого года жизни) и способность к дифференцировке — созреванию и превращению в доброкачественную опухоль. Указанные особенности течения опухолевого процесса объясняют рядом причин: иммунологическими, реакцией организма на операционную травму, гормональными факторами, инфекцией и др. Спонтанная регрессия нейробластомы чаще происходит у детей раннего возраста, и поэтому прогноз этого заболевания значительно лучше.

Клиническая картина. Первоначальные симптомы нейробластомы не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания. Это объясняется, во-первых, возможностью поражения опухолью и метастазами нескольких зон организма ребенка, а также метаболическими нарушениями, обусловленными ростом этих опухолевых очагов. Растущая инфильтрирующая опухоль, располагающаяся на шее, в грудной клетке, брюшной и тазовых полостях, может, прорастая и сдавливая окружающие ее структуры, давать соответствующий симптомокомплекс. При локализации в области головы и шеи первыми симптомами могут быть появление пальпируемых опухолевых узлов и развитие синдрома Горнера. Развиваясь в грудной клетке, она может стать причиной нарушения дыхания, дисфагии, сдавления вен. Первым сигналом наличия опухоли в брюшной полости может быть наличие в ней пальпируемых опухолевых масс, в то время как новообразования таза могут проявляться нарушением акта дефекации и мочеиспускания. Нейробластомы, прорастающие через межвертебральные отверстия со сдавлением спинного мозга (опухоли в виде «гантели»), вызывают характерные неврологические симптомы, к которым можно отнести вялый паралич конечностей и/или нарушение мочеиспускания с напряженным мочевым пузырем. Клинические симптомы, обусловленные метастазами, также весьма многообразны. У новорожденных первым признаком развития метастазов является быстрое увеличение печени, иногда сопровождающееся образованием на коже узлов голубоватого цвета и поражением костного мозга. У детей

более старшего возраста развитие метастазов может вызвать боли в костях и увеличение лимфоузлов. Иногда заболевание имеет признаки, характерные для лейкемии, т. е. у детей развиваются анемия и кровоизлияния на слизистых оболочках и коже, что обусловливается панцитопенией, вызванной поражением костного мозга клетками нейробластомы. В целом клиническая картина нейробластомы состоит из трех групп симптомов:

1) общих симптомов злокачественной опухоли;
2) симптомов, связанных с локализацией опухоли и сдавлением ею соседних органов;
3) симптомов, обусловленных гормональной активностью.

Диагностика. При сборе анамнеза необходимо детально выяснить акушерский анамнез матери, течение беременности, особенности развития ребенка от рождения до момента обследования. У многих детей за несколько месяцев до обращения к врачу возникает общий опухолевый симптомокомплекс. В ходе расспроса родителей и ребенка (если это возможно) необходимо установить наиболее ранние симптомы (например, обнаружение припухлости), обратить внимание на длительность того или иного клинического проявления, его динамику, изменение внешнего вида и поведения ребенка. Локализация опухоли в шейно-грудном отделе симпатического ствола рано вызывает синдром Горнера, затруднения при дыхании и глотании. Поражение заднего средостения может стать причиной сухого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной клетки, частого срыгивания. При абдоминальной локализации характерны частые периодические боли в животе, понос и рвота без видимых причин, запоры, боль в конечностях. При локализации опухоли в полости таза отмечают нарушение функции тазовых органов, отеки нижних конечностей. Вовлечение в процесс соседних органов и тканей, появление отдаленных метастазов, давление опухоли на нервные стволы и магистральные сосуды приводят к появлению многочисленных жалоб, которые нередко затрудняют определение первичного очага. Особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу, а также обратить внимание на возможность воздействия на родителей неблагоприятных факторов: профессиональных вредностей, облучения матери во время беременности и др. Необходимо помнить о нередком сочетании опухоли с пороками развития, которые своей манифестацией могут «скрывать» новообразование.

Физикальное обследование. Полный клинический осмотр с измерением росто-весовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности. У детей с большими забрюшинными опухолями можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки. Признаки отдаленных метастазов можно обнаружить в виде экзофтальма, за счет кровоизлияний в ретробульбарную клетчатку и мягкие ткани орбиты, опухолевых узлов на голове.

Лабораторные исследования. Важным тестом в диагностике и дифференциальной диагностике нейробластомы является определение суточной экскреции с мочой катехоламинов, их предшественников и метаболи-

тов (ВМК и ГВК). У детей с нейробластомой в отличие от других опухолей наблюдается резкое повышение экскреции указанных веществ почти в 85% случаев. Кроме того, в крови или моче больного определяются и другие опухолевые маркеры: нейрон-специфическая энолаза, ферритин и ганглиосайды

Цитогенетическое исследование. Одно из специфических изменений генома при данном виде опухоли — амплификация в опухолевых клетках протоонкогена N-myc. Данную генетическую аномалию чаще выявляют у пациентов на поздней стадии заболевания (неблагоприятный прогноз), поэтому ее диагностика имеет большое значение при выборе тактики лечения. Наиболее часто для определения амплификации гена N-myc используется реакция FISH.

Инструментальные исследования. Лучевые методы исследования — одни из решающих в клинической диагностике. УЗИ является наиболее часто используемым методом в диагностике объемных образований живота у детей. КТ или МРТ применяются для установления характера новообразования и определения его распространенности. При этом МРТ лучше отображает взаимосвязь опухоли и магистральных сосудов, а также позволяет выявить наличие интраспинального распространения. Это более важно при нейробластомах, развивающихся из симпатического ствола, чем при нейробластомах, растущих из надпочечника. Преимущество КТ заключается в возможности определения кальцификатов, характерных для большинства нейробластом. Для установления метастатического поражения костей используется радиоактивный технеций (99 mTc). В последние годы для диагностики нейробластом предложено РИИ с применением метайодобензилгуанидина (131-J-mJBG). Сканирование, проведенное после введения этого препарата, позволяет выявить первичную, остаточную или рецидивную опухоль, наличие метастатического поражения костного мозга, костей, лимфоузлов и мягких тканей. Диагностическая ценность метода составляет более чем 90%.

Костно-мозговую пункцию или трепанобиопсию грудины и крыла подвздошной кости (не менее чем из 3 зон) относят к обязательным диагностическим процедурам. Полученные аспираты или биоптаты изучают цитологически, иммунологически или с помощью проточной цитометрии.

Заключительный этап клинической диагностики заболевания — аспирационная или лапароскопическая биопсия с цитологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала. Во многих случаях диагностических исследований, особенно у маленьких детей, необходимо анестезиологическое пособие.

Дифференциальная диагностика. Нейробластома принадлежит к мелко-крупноклеточным опухолям. В связи с морфологическим сходством данной опухоли с РМС, СЮ, ПНЭО, злокачественной лимфомой и миеломоноцитарным лейкозом необходимо проведение ИГХ-исследования. Дифференциальную диагностику проводят также с нефробластомой, тератоидными опухолями.

Пример формулировки диагноза: забрюшинная нейрогенная опухоль с метастазами в костный мозг, IVS (T_2 N_0 M_1)стадия. После проведения оперативного вмешательства формулируют гистологический диагноз, например, нейробластома.

Стадирование. Нейробластома — одна из самых злокачественных экстракраниальных опухолей у детей и самая злокачественная у младенцев. В большинстве исследовательских групп, стадирование заболевания осуществляется по критериям Международной системы стадирования нейробластомы (INSS), которые основываются на клинических, радиографических, хирургических и патоморфологических признаках. Сочетание этих признаков с возрастом, стадией INSS определяет прогностические группы для назначения программы специального лечения. В последние несколько лет появились маркеры, определяющие биологическую характеристику и поведение нейробластомы, а также прогноз заболевания. Среди них: плоидность опухолевой клетки (ДНК индекс или DI), число копий протоонкогена в геноме опухолевой клетки и гистологические признаки Шимада.

В основу классификации Шимада (1984 г.) положена интеграция возраста и гистологических особенностей, таких как развитие стромы, степень дифференцировки, индекс митоз-карирексис (MKI), определяемый как количество делящихся и распадающихся клеток на 5 000 опухолевых клеток в случайных полях (табл. 18.3)

Таблица 18.3. Классификация нейробластомы по H. Shimada et al. (1984 г.)

Тип нейрогенной опухоли	Благоприятный гистологический тип	Неблагоприятный гистологический тип
А. Нейробластома, богатая стромой, возраст < 5 лет	б) Нейробластома, богатая стромой, хорошо дифференцированный подтип; в) смешанный подтип	а) Нейробластома, богатая стромой, узловой подтип (все возрасты)
Б. Нейробластома, бедная стромой		
Возраст < 1,5 лет	MKI < 200	MKI > 200
Возраст 1,5–5 лет	Возраст 1,5–5 лет	MKI > 100 или недифференцированная
Возраст > 5 лет	Нет	Все

Определение группы риска. Комбинации возраста, различных биологических факторов и стадии по INSS позволяют определить группы риска и программы лечения пациентов (табл. 18.4).

Лечение. Для лечения нейробластомы у детей применяют три метода: хирургический, химиотерапевтический и ЛТ. Выбор стратегии лечения зависит по крайней мере от двух факторов: прогностических признаков и реакции опухоли на лечение.

Цель лечения — достижение полной ремиссии и последующее выздоровление ребенка.

Таблица 18.4. Определение группы риска

Стадия по системе INSS	Возраст, лет	MYCH-статус	Гистология по Шимада	DNA-плоидность	Группа риска
1	0–21	Любой	Любой	Любой	Низкая
2A-2B	< 1–21	Любой	Любой	Любой	Низкая
	≤ 1–21	Нет ампл.	Любой	Любой	Низкая
	≤ 1–21	Ампл.	Благопр.	Любой	Низкая
	≤ 1–21	Ампл.	Неблагопр.	Любой	Высокая
3	<1	Нет ампл	Любой	Любой	Средняя
	<1	Ампл.	Любой	Любой	Высокая
	≥1–21	Нет ампл.	Благопр.	Любой	Средняя
	≥1–21	Нет ампл.	Неблагопр.	Любой	Высокая
	≥1–21	Ампл.	Любой	Любой	Высокая
4	<1	Нет ампл.	Любой	Любой	Средняя
	<1	Ампл.	Любой	Любой	Высокая
	≥1–21	Любой	Любой	Любой	Высокая
4S	<1	Нет ампл	Благопр	> 1	Низкая
	<1	Нет ампл.	Любой	=1	Средняя
	<1	Нет ампл.	Неблагопр.	Любой	Средняя
	<1	Ампл.	Любой	Любой	Высокая

Показания к госпитализации: проведение хирургического, химиолучевого лечения.

Немедикаментозное лечение. Лучевое лечение может быть проведено, во-первых, при нерадикальном оперативном удалении первичной опухоли и малой эффективности ХТ, во-вторых, при наличии местно-распространенной неоперабельной первичной или метастатической опухоли, не реагирующей на современные химиотерапевтические препараты. Вопрос о применении ЛТ больным нейробластомой следует решать в каждом случае индивидуально, с учетом возможного непосредственного эффекта на растущую опухоль. Величина дозы излучения прежде всего зависит от возраста ребенка и величины остаточной опухоли.

Медикаментозное лечение. Основной метод лечения большинства больных нейробластомой — ПХТ. Наиболее эффективны при лечении нейробластомы: карбоплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид. При благоприятной биологии среднего риска назначается 1 курс ХТ (4 цикла = 65 дней), а при неблагоприятной биологии среднего риска пациентам проводится 1-й и 2-й курсы ХТ (8 циклов = 147 дней). Лекарственное лечение проводят в режимах с различным сочетанием указанных химиопрепаратов (табл. 18.5).

Дозы ХТ для детей < 365 дней или вес ≤ 12 кг рассчитываются на массу тела.

Интервалы между циклами — 21 день. При диссеминированных нейробластомах применяют различные комбинации указанных ранее препаратов.

Хирургическое лечение. Целью оперативного вмешательства при нейробластоме является установление диагноза, удаление первичной опухоли или максимального объема опухолевой ткани. Во время операции устанавливается вовлечение в опухолевый процесс лимфоузлов, что необходимо для стади-

Таблица 18.5. Сочетание препаратов при лечении нейробластомы

Препараты	Курс 1 (дни цикла)	Курс 2 (дни цикла)
Карбоплатин 560 мг/м² или 18 мг/кг внутривенно	0, 21, 63	105, 126
Этопозид 120 мг/м² или 4 мг/кг внутривенно	0, 1, 2, 42,43, 44, 63, 64, 65	84–86, 126–128
Циклофосфамид 1 000 мг/м² или 33 мг/кг внутривенно	21, 42	84, 105, 147
Доксорубицин 30 мг/м² или 1 мг/кг внутривенно	21, 63	105, 147

рования болезни. Кроме этого, забирается опухолевая ткань для молекулярно-генетического исследования. Если опухоль признана нерезектабельной, то необходимо выполнить биопсию для гистологического исследования, определения гена *N-myc* и плоидности с помощью малоинвазивной хирургии. Пациенты с интрадуральным поражением и неврологической симптоматикой могут получать ХТ (чтобы избежать ламинэктомию), однако первичная биопсия и последующее оперативное вмешательство для установления морфологического диагноза должны быть выполнены в течение 96 ч. Младенцы с INSS4/4S стадиями болезни младше 2 мес. составляют особый риск для выполнения хирургического вмешательства из-за гепатомегалии с или без коагулопатии. В таких случаях для биопсии необходимо исследовать экстраабдоминальные участки опухолевого поражения (подкожные узлы или лимфоузлы), если они существуют. Материал, полученный с помощью аспирационной пункции опухоли тонкой иглой, недостаточен для определения гена *N-myc*, плоидности и критериев классификации Шимада. Для младенцев, у которых велик риск послеоперационных осложнений в виде расхождения краев раны, инфекции, геморрагического синдрома, можно выполнить биопсию костного мозга (если он поражен) с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием. В случаях отсутствия материала для определения биологического статуса больного (определение гена *N-myc,* плоидности), пациенты не могут получать лечение по данному протоколу.

Удаление опухоли должно быть как можно более радикальным, с захватом окружающих тканей; с сохранением крупных магистральных сосудов; перевязкой сосудов с целью избежания кровотечения. Радикальное удаление опухоли включает удаление опухоли и/или лимфоузлов, с сохранением окружающих органов.

Показания к консультациям других специалистов. В план проведения диагностических мероприятий у детей с диагнозом нейробластомы необходимо включить консультацию окулиста, невропатолога, кардиолога, генетика, гастроэнтеролога и по показаниям других специалистов.

Примерные сроки нетрудоспособности. Сроки лечения в среднем составляют от 6 мес. до 2 лет, что зависит от возраста ребенка, стадии заболевания, гистологического варианта и результатов молекулярно-генетического исследования опухоли.

Дальнейшее ведение. Диспансерное наблюдение в специализированной детской поликлинике до достижения 18-летнего возраста.

Информация для пациента. Родители ребенка должны быть проинформированы о заболевании, методах диагностики и вариантах лечения, их продолжительности, побочных эффектах, ранних и поздних осложнениях, необходимости наблюдения онкологом и педиатром после окончания лечения; получить рекомендации по необходимым обследованиям и их периодичности.

Выживаемость. При I стадии выживаемость — 98–99%, при II стадии — 96–98% (в зависимости от группы риска), при III стадии — 76–96% (в зависимости от группы риска), при IV стадии — 5–7%, при IVS — 70–96% (в зависимости от группы риска).

Глава 19 Опухоли почек

Код по МКБ-10 — С64.

Опухоли почек у детей составляют 7% от всех злокачественных новообразований детского возраста. Преобладающим типом опухолей почек у детей является нефробластома (опухоль Вилмса).

Нефробластома (опухоль Вилмса) — врожденная, эмбриональная злокачественная опухоль почки, составляющая 90% от всех злокачественных опухолей почек у детей. Термины «нефробластома» и «опухоль Вилмса» являются синонимами. Первый в большей степени определяет природу новообразования. С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани различной степени дифференцировки. Большинство исследователей считают, что опухоль возникает из аномально пролиферирующей метанефрогенной бластемы. Второй термин используется чаще в силу исторически сложившейся традиции, в честь автора (Max Willms), впервые подробно описавшего эту опухоль в 1899 г. Для опухоли Вилмса характерно гематогенное (преимущественно) и лимфогенное метастазирование. Поражаются регионарные забрюшинные лимфоузлы. При гематогенном метастазировании чаще в процесс вовлекаются легкие, реже — печень.

Эпидемиология. В структуре заболеваемости опухоль Вилмса составляет 6% всех злокачественных опухолей детского возраста. Ежегодно заболевает в среднем 1 ребенок на 100 000 детского населения. У 78% детей опухоль диагностируется в возрасте от 1 до 5 лет, опухоль Вилмса редко встречается у новорожденных и еще реже у детей старше 8 лет. Основной пик заболевае-

мости приходится на 3–4-й год жизни. Как казуистика опухоль встречается у взрослых пациентов. Частота заболевания девочек и мальчиков примерно одинакова. В 6–10% случаев встречается билатеральное поражение почек, преимущественно у детей до 2 лет. В 2% случаев опухоль поражает подковообразную почку, описаны случаи внеорганного расположения опухоли.

Этиология и патогенез. Обычно опухоль Вилмса возникает спорадически, в 2% случаев имеет семейный характер. Отмечено, что опухоль Вилмса нередко сочетается с врожденными пороками развития, такими как аниридия, гемигипертрофия, пороки мочеполовой системы (крипторхизм, гипоспадия, псевдогермафродитизм), нейрофиброматоз I типа, или сочетается с наследственными синдромами: Denys-Drash-синдром (нефропатия и аномалия наружных половых органов), синдромы Beckwith-Wiedemann, Нунан, Перлмана, а при WARG-синдроме является его составляющей (опухоль Вилмса, аниридия, умственные нарушения и пороки развития мочеполового тракта) и др. Особенно часто сочетание наследственных синдромов при двустороннем поражении почек. Цитогенетические исследования установили, что в 13-м и 15-м локусах 11-й хромосомы находятся гены WT1 и WT2, участвующие в нормальном эмбриогенезе мочеполовой системы. Патологическая мутация WT1 выявлена у больных билатеральной нефробластомой. Специфическая мутация хромосомного региона 11p15 была обнаружена в 15% случаев опухоли Вилмса. Малигнизация почечной ткани происходит в случае потери гетерозиготности по гену-супрессору WT1, что приводит к полной инактивации гена, т. е. потере его функции как фактора транскрипции. Повреждение гена WT2 также вызывает потерю опухолью специфической гетерозиготности, что приводит к опухолевой прогрессии. Оба гена участвуют в механизме геномного импринтинга. Такие же хромосомные аномалии определяются у больных с синдромами WARG и Denys-Drash (WT1), Beckwith-Wiedemann-синдромом и гемигипертрофией (WT2). Кроме перечисленных, есть и другие хромосомные повреждения, приводящие к нарушению эмбриогенеза мочеполовой системы. 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 опухоль прогрессирует.

Профилактика. Дети, имеющие перечисленные пороки развития и генетические синдромы, должны находиться под наблюдением педиатра и каждые 3 мес. выполнять УЗТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства до достижения ребенком 6–7-летнего возраста. Регулярное обследование с выполнением УЗТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства показано также всем детям, где в семейном анамнезе имелись больные с опухолью Вилмса.

Морфологическая картина. Опухоль Вилмса чрезвычайно разнообразна, демонстрирует широкий клеточный и тканевой спектр. Развивается

в любой части почечной паренхимы и по структуре гетерогенна с участками кистозного характера, некрозом и кровоизлияниями. Развиваясь в почечной паренхиме, увеличиваясь в размерах, опухоль практически всегда деформирует чашечно-лоханочный аппарат почки. Нередко новообразование распространяется за капсулу почки в окружающие ткани. Почечные сосуды, мочеточник могут быть вовлечены в опухолевый процесс. Около 80% опухолей Вилмса составляет «классический» вариант опухоли, представляющий собой сочетание трех клеточных типов: бластемного (незрелые клетки почечной паренхимы), стромального и эпителиального. Каждый клеточный тип может быть представлен в разной степени и даже отсутствовать. Эпителиальные и соединительнотканные элементы могут иметь различную степень дифференцировки. Иногда наблюдается выраженный ангиоматоз. Строма местами рыхлая, отечная, может принимать характер зародышевой мезенхимальной ткани благодаря наличию в ней клеток звездчатого типа, около 30% составляют гладкие и поперечно-полосатые мышечные волокна, хрящевая ткань, кость, нервные стволы. Выраженность каждого гистологического признака имеет разное прогностическое значение.

Среди различных нарушений развития почки имеется такое, при котором может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластемы в различных вариациях: процесс может касаться только небольшой группы клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка первых лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов; если в процесс вовлекается бо́льшая часть почки, то наблюдается состояние, которое Howa и Holman (1961) назвали **нефробластоматозом**.

Большой интерес представляет выделение из группы опухолей Вилмса **мезобластической нефромы**. Это новообразование встречается у детей до 1-го года. Для мезобластической нефромы характерна доброкачественность морфологических характеристик. Даже несмотря на то, что эти опухоли могут достигать огромных размеров, они не метастазируют, и их лечение может быть ограничено лишь радикальным хирургическим вмешательством. При неполном удалении опухоли или при клеточных врожденных мезобластических нефромах у детей старше 3 мес. на момент диагностики имеется высокая вероятность развития местного рецидива.

Мезобластическую нефрому до гистологического исследования практически невозможно отличить от истинной нефробластомы, и поэтому дети с этой опухолью нередко получают предоперационное лечение. Наименование «мезобластическая нефрома» имеет в литературе различные синонимы: врожденная мезобластическая нефрома, эмбриональная почечная гамартома, мезенхимная опухоль почки, липоангиома, лейомиома почки. Гистологически мезобластическая нефрома подразделяется на лейомиоматозный и клеточный типы.

Гистологическая классификация учитывает гистогенез, степень дифференцировки и ее направление. В настоящее время применяется гисто-

логическая классификация согласно SIOP протоколу. По степени злокачественности и прогнозу гистологически опухоль Вилмса может быть разделена на три основных группы.

- Низкой степени злокачественности (благоприятный гистологический вариант): мезобластическая нефрома; кистозная, частично дифференцированная нефробластома; полностью некротизированная нефробластома.
- Средней степени злокачественности (стандартный гистологический вариант): эпителиальный тип, стромальный тип, смешанный тип, регрессивный тип, фокальная анаплазия.
- Высокой степени злокачественности (неблагоприятный гистологический вариант): бластемный тип, диффузная анаплазия, светлоклеточная саркома почки, рабдоидная опухоль почки.

При отсутствии предоперационной ХТ и выполнении на первом этапе хирургического лечения (в объеме нефрэктомии или резекции почки с опухолью) изменяется число подгрупп в группах риска по степени злокачественности.

Низкий риск:

- мезобластическая нефрома;
- кистозная частично дифференцированная нефробластома.

Средний риск:

- нефробластома без анаплазии и ее варианты;
- нефробластома с фокальной анаплазией.

Высокий риск:

- диффузная анаплазия;
- светлоклеточная саркома почки;
- рабдоидная опухоль почки.

В протоколах лечения опухоли Вилмса, принятых в США (NWTS-протоколы), благоприятный и стандартный гистологические варианты объединены в один гистологический тип — благоприятный. Некоторые исследователи светлоклеточную саркому почки и рабдоидную опухоль почки не относят к истинным нефробластомам.

Клиническая картина. В отличие от рака почки у взрослых опухоль Вилмса может достигать больших размеров, существенно не влияя на самочувствие ребенка. Больные, страдающие опухолью Вилмса, не имеют каких-либо определенных клинических симптомов. Чаще всего обнаружение опухоли является случайной находкой. Нередко новообразование обнаруживается родителями при купании ребенка. Самым частым признаком опухоли Вилмса является наличие опухоли в брюшной полости (60%). Местные проявления опухоли Вилмса связаны с увеличением размеров пораженной почки, сдавливанием или прорастанием опухоли в окружающие органы и ткани, в частности магистральных сосудов (расширение сети венозных сосудов на брюшной стенке, варикоцеле, асцит). Опухоль чаще локализуется в верхних отделах живота, в подреберье, нередко округлая, с четкими краями и напоминает увеличенную селезенку (при левосторонней локализации), в других случаях — крупнобугристая, дольчатая, неправильных очертаний. При зна-

чительных размерах опухоль Вилмса может занимать всю половину живота с переходом за среднюю линию, спускаясь в полость малого таза, резко изменяя конфигурацию живота и нижнего отдела грудной клетки. Опухоль может также инфильтрировать органы и ткани забрюшинной и брюшной полостей и иногда вызвать клинику острого живота. У пациентов может появляться болевой синдром различной интенсивности. Нередко боли являются первой причиной, заставляющей родителей ребенка обратиться к врачу. На поздних стадиях боли становятся постоянными и более интенсивными, появляются отек нижних конечностей, гипертония. У 8% больных острая хирургическая патология органов брюшной полости связана с разрывом первичной опухоли. Необходимо помнить, что капсула опухоли очень «нежная», в связи с чем пальпация опухоли проводится очень осторожно, чтобы избежать ее разрыва. Такие симптомы, как гематурия, варикоцеле, гепатомегалия, тромбозы нижней полой вены и камер сердца, инфильтрация венозных и артериальных стволов наблюдаются достаточно редко (не более 10% наблюдений). Гематурия (микро- и макро-), встречающаяся у 25% пациентов, обусловлена расположением опухоли вблизи лоханки и врастанием в нее. Повышение АД (около 25% случаев) обусловлено продуцированием опухолевыми клетками ренина или компрессией опухолью почечных сосудов.

В клиническом анализе крови в ряде случаев можно отметить гипохромную анемию, незначительный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. В биохимических исследованиях крови специфических изменений, как правило, не отмечается. В клиническом анализе мочи может выявляться белок, умеренная лейкоцитурия, иногда гематурия (различной степени).

Диагностика. При сборе анамнеза особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу: наличие доброкачественных или злокачественных опухолей у членов семьи и врожденных пороков развития.

Физикальное исследование уточняет наличие у больного врожденных пороков развития (аниридии, гемигипертрофии, аномалий строения мочеполовой и сердечно-сосудистой систем и др.), повышенного АД, деформации живота и грудной клетки, сосудистого рисунка на коже брюшной и передней грудной стенок, опухоли в животе с ее клинической характеристикой, увеличение размеров печени, увеличение периферических лимфоузлов.

Лабораторное обследование включает: общий развернутый анализ крови; общий анализ мочи; исследование крови на ВИЧ, RW, HBS-антиген; определение группы крови и резус-фактора; биохимический анализ крови (определение глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, электролитов); клиренс по эндогенному креатинину; исследование коагулограммы (расширенной); рентгенографию органов грудной клетки (в 2 проекциях) и РКТ органов грудной клетки; УЗТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; РКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием; МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием; МРТ головного мозга (в случае подозрения на мета-

стазы в головной мозг); радионуклидное исследование почек (динамическая реносцинтиграфия); сцинтиграфию костей скелета (в случае светлоклеточной саркомы); цитологическое исследование материала из опухоли, полученного методом аспирационной пункции тонкой иглой. Всем больным проводится ЭКГ и эхокардиография.

Для верификации диагноза выполняется пункция опухоли тонкой иглой с дальнейшим цитологическим исследованием.

Рекомендации к тонкоигольной биопсии.

1. Выполняется обязательно под контролем УЗТ.
2. Предпочтителен передний доступ для пункции, с возможностью при последующей операции иссечения полученного канала.
3. Рекомендована 12-14G режущая игла. Предпочтительно использование автоматических игл Biopty или Temno, чем обычных Tru-cut игл.
4. Необходимо выполнять несколько вколов для уверенности, что морфолог будет иметь полноценный материал, так как опухоль Вилмса часто имеет обширные некротические зоны.
5. Для того, чтобы уменьшить число мест вколов в опухоль, по возможности используется co-axial техника.

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с нейробластомой забрюшинной локализации, поскольку клиника и диагностическая картина этих опухолей могут быть сходными. С этой целью при первичной диагностике выполняется РКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства для установления точной локализации опухолевого процесса, исследуется миелограмма — для исключения метастазов нейробластомы в костный мозг. В сложных случаях обязательно проводится MIBG-сцинтиграфия, являющаяся маркером нейробластомы.

Существуют некоторые клинические, макроскопические и гистологические особенности опухолей почек у детей, которые могут быть полезны для постановки правильного диагноза. Возраст — довольно важный критерий. Анапластический вариант нефробластомы никогда не встречается у детей первых 6 мес. жизни и крайне редко на первом году жизни. У детей старше 5 лет этот вариант составляет около 10% опухолей Вилмса. Светлоклеточная саркома почки — редкое заболевание в первые 6 мес. жизни, в то время как мезобластическая нефрома и рабдоидная опухоль почки чрезвычайно редки у детей старше 3 лет. Очень часто опухоль Вилмса имеет кистозный компонент, но только кистозная частично дифференцированная нефробластома и кистозная нефрома являются истинно кистозными опухолями.

Дифференциальная диагностика опухоли Вилмса проводится с другими опухолями почек у детей, такими как метанефрогенные опухоли (метанефрогенная стромальная опухоль, метанефрогенная аденома, метанефрогенная аденофиброма); все виды аденом почек; кистозная нефрома; карцинома почки; нейроэпителиальные опухоли почек (ПНЭО, нейробластома почки, карциноид почки), саркомы почки, лимфома почки, ангиомиолипома почки,

другие опухоли (опухоль надпочечника, тератомы), метастазы опухолей других органов в почки.

Показания к консультации других специалистов. В план проведения диагностических мероприятий у детей с диагнозом опухоли Вилмса необходимо включить консультацию кардиолога, генетика, при необходимости других специалистов (невропатолога, гастроэнтеролога и т. д.).

Классификация. Стадирование — одно из наиболее важных терапевтических и прогностических критериев для опухолей почек. В настоящее время группы SIOP и NWTS используют единую систему стадирования опухоли Вилмса, которая является определяющей для лечения. Она включает 5 стадий опухолевого распространения и выставляется по результатам операции.

Стадия I:

а) опухоль ограничена почкой или окружена псевдокапсулой, не выходит за пределы капсулы почки и может быть полностью удалена;
б) опухоль может выходить в полость таза и пролабировать в мочеточник, не прорастая его стенки;
в) сосуды в области почечного синуса интактны;
г) возможна инвазия внутрипочечных сосудов.

Пункционная биопсия или тонкоигольная чрескожная биопсия опухоли стадии не изменяет. Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лоханке почки и/или околопочечной клетчатке не изменяют стадию, если эти изменения полностью резецированы и края резекции «чистые» при гистологическом исследовании.

Стадия II:

а) опухоль выходит за пределы капсулы почки и проникает в почечную капсулу и/или околопочечную клетчатку, но может быть полностью удалена (края резекции «чистые»);
б) опухоль инфильтрирует почечную лоханку и/или определяется инвазия кровеносных и лимфатических сосудов вне почечной паренхимы, но она полностью удалима;
в) опухоль инфильтрирует смежные органы или нижнюю полую вену, но может быть полностью удалима.

Стадия III:

а) неполностью удалимая опухоль, наличие опухолевых клеток по краю резекции (макроскопическое или микроскопическое наличие опухоли после операции);
б) вовлечение любых брюшных лимфоузлов;
в) разрыв опухоли до- или во время операции (независимо от других критериев стадирования);
г) проникновение опухоли в брюшную полость;
д) обсеменение опухолью брюшной полости;

е) наличие опухолевых тромбов в сосудах по краю резекции или в мочеточнике, рассеченные или удаленные хирургом частями;

ж) открытая биопсия опухоли до начала лечения.

Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лимфоузлах или в краях резекции опухоли расцениваются как доказательство наличия опухоли с микроскопическими остатками, поэтому выставляется стадия III заболевания (вероятность наличия опухолевой жизнеспособной ткани в краях резекции или смежных лимфоузлах).

Стадия IV: гематогенные метастазы (в легкие, печень, кости, головной мозг и др.) или метастазы в отдаленных лимфоузлах (вне брюшной и тазовой полостей).

Стадия V: двусторонняя опухоль Вилмса.

В клинической практике также применяется Международная классификация стадирования по системе TNM, принятая ВОЗ в 1987 г. (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Группировка по стадиям TNM

Стадия	Критерий T	Критерий N	Критерий M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	любая N	M1
IVa	T1–T3	любая N	M1
IVb	T4	любая N	любая M

Клиническое стадирование нефробластомы по TNM в настоящее время не имеет прогностической значимости и не влияет на интенсивность проводимого лечения.

Лечение. Цель — выздоровление.

Показанием к госпитализации является подтвержденный диагноз опухоли Вилмса.

В последние годы достигнуты большие успехи в лечении опухоли Вилмса. Свыше 80% пациентов могут быть полностью излечены при локализованных и местнораспространенных стадиях заболевания, а при метастатическом поражении легких выживаемость приблизилась к 70%. Больные с билатеральным поражением также имеют высокий шанс на успех. В настоящее время в лечении опухоли Вилмса используется сочетание трех методов: хирургического, лекарственного и лучевого. Выбор тактики терапии зависит от стадии заболевания (SIOP), морфологического варианта опухоли (группа риска), возраста больного ребенка.

Хирургическое лечение. Принципы нефрэктомии в онкопедиатрии были разработаны Gross в 1953 г.: срединная лапаротомия и чрезбрюшинный доступ с лигированием сосудов почки на первом этапе. Дооперационная ХТ создает благоприятные условия для оперативного лечения. Кроме того, при про-

ведении предоперационной ХТ могут полностью редуцироваться или стать резектабельными метастазы, сосудистое поражение.

Техника первичной операции. Положение больного лежа на спине.

Доступ: срединная лапаротомия позволяет адекватно выполнить ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ревизия брюшной полости должна предшествовать нефрэктомии. Исследуются печень, лимфоузлы и брюшина на предмет метастатического поражения. Любое подозрительное в отношении опухоли новообразование удаляется или выполняется биопсия при его нерезектабельности. В случае, когда опухоль признана неоперабельной, выполняется ее биопсия, предпочтительно Tru-cut иглой. Тщательное исследование контрлатерального ретроперитонеального пространства необходимо только, если имеются данные о билатеральном поражении. В других случаях интраоперационная ревизия редко дает информации больше, чем дооперационное обследование. Решение вопроса о необходимости выполнения ревизии принимает хирург.

Нефрэктомия. Необходимо начать с лигирования почечных сосудов. Почечная артерия перевязывается первой с целью избежания разрыва опухоли из-за ее хрупкости и возможности диссеминации через перинефральные перфорантные вены. Маневр Кохера — обычная манипуляция, позволяющая обеспечить доступ к сосудам вне зависимости от стороны поражения (справа или слева). Обязательна регистрация в протоколе операции этапов мобилизации. Если опухоль больших размеров и доступ к сосудам затруднен, то вначале производят ее выделение из окружающих тканей, а сосуды лигируются по возможности. Этот этап также должен быть тщательно отражен в протоколе. Опухоль необходимо удалять с окружающей клетчаткой и пораженными структурами. Выполнять обширные, калечащие резекции (панкреатэктомия) не рекомендуется в связи с химио- и радиочувствительностью опухоли Вилмса.

Почечная вена и нижняя полая вена. Хотя внутрисосудистое распространение опухоли обычно диагностируется до операции, необходима тщательная ревизия почечной вены и нижней полой вены во время операции. Непротяженный тромб почечной вены резецируется вместе с веной. Тромбы инфрапеченочного сегмента нижней полой вены удаляются через венотомию. Протяженные тромбы (ретропеченочного, надпеченочного сегментов нижней полой вены и внутрисердечные) могут потребовать привлечения кардиохирурга и использования аппарата искусственного кровообращения. При обширной сосудистой резекции выполнить радикальную операцию зачастую бывает невозможно, и тогда показано проведение ЛТ в комбинированном лечении.

Надпочечники. Адреналэктомия может не выполняться, если достоверно нет опухолевой инвазии.

Мочеточник. Мочеточник пересекается максимально близко к мочевому пузырю.

Лимфатические узлы. Все подозрительные в отношении опухоли образования (в том числе и лимфоузлы) должны быть удалены или подвергнуты

биопсии. Почка удаляется единым блоком с подозрительными в отношении поражения регионарными лимфоузлами по известной методике. Лимфоузлы ворот почки, почечной артерии у места ее отхождения от аорты (регионарные узлы), верхние и нижние парааортальные (экстрарегионарные) должны быть взяты для исследования, даже если нет подозрения на их поражение. Лимфоузлы, которые поражены опухолью, должны быть удалены без нарушения их целостности. Макропрепарат тщательно маркируется для морфолога. Радикальная лимфодиссекция не увеличивает выживаемость, поэтому не является составляющей хирургического этапа.

Брюшная полость считается обсемененной, если произошло повреждение капсулы опухоли или ее разрыв с выходом содержимого за пределы новообразования. Характер обсеменения, его локализация должны быть детально описаны хирургом. Кровяной выпот считается признаком диффузного обсеменения опухолью независимо от обнаружения в нем злокачественных клеток.

Хирургическое лечение метастазов. Все больные с метастазами в легкие, сохраняющимися после ХТ и ЛТ, при отсутствии противопоказаний должны быть оперированы. Объем операции определяется величиной и количеством метастазов. В настоящее время имеется тенденция к торакоскопическому удалению метастатических опухолей легких. В некоторых случаях рекомендуется выполнение торакоскопической лобэктомии. При наличии метастазов в органах и тканях брюшной полости возможно их удаление хирургическим или эндоскопическим методом. Чаще такие вмешательства производятся при отсутствии эффекта от ранее проведенной химиолучевой терапии для оценки лечебного патоморфоза.

Резекция почки может выполняться при монолатеральной опухоли Вилмса, когда оценены преимущества и риски в каждом конкретном случае. Урологические и нефрологические нарушения в контралатеральной почке при генетических синдромах, увеличивающих риск возникновения нефробластомы, более важны, чем риск гиперперфузионной нефропатии в остающейся почке, что является важным обстоятельством для использования данного метода. Не рекомендуется резекция почки при классической монолатеральной нефробластоме, когда нет описанных выше нарушений.

Противопоказания для резекции:

- разрыв опухоли до операции или биопсия;
- инфильтрация опухолью внепочечных структур;
- внутрибрюшные метастазы или пораженные лимфоузлы по данным обследования;
- тромб в почечной вене или нижней полой вене;
- опухоль, поражающая более ⅓ почки (по крайней мере, 50% паренхимы почки должно быть сохранено после радикальной резекции, что обеспечивает достаточную защиту против гиперперфузии контрлатеральной почки);
- мультифокальная опухоль;
- центральная локализация опухоли;

- вовлечение чашечек;
- гематурия;
- недостаточный опыт в резекциях.

Мини-инвазивная нефрэктомия. Эндохирургические вмешательства выполняются при определенных показаниях. Радикальная лапароскопическая нефрэктомия может быть показана детям при опухолевых образованиях в почке, не превышающих объем здоровой почки, и без видимых на РКТ увеличенных контрлатеральных лимфоузлов. Тем не менее четких показаний к проведению мини-инвазивных вмешательств при опухолях почек у детей не существует из-за малого количества наблюдений.

Лекарственная терапия. ХТ является ведущим методом лечения опухоли Вилмса у детей. В настоящее время современные программы ХТ позволяют значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Предоперационная ХТ позволяет уменьшить размеры опухоли, предотвратить разрыв капсулы опухоли во время операции, сделать оперативное вмешательство менее травматичным. Самыми эффективными химиопрепаратами при опухоли Вилмса у детей являются винкристин, дактиномицин (космеген), доксорубицин, ифосфамид, карбоплатин, вепезид. В настоящее время с целью уменьшения кардиотоксичности используется фарморубицин (эпирубицин). Применение циклофосфана в последние годы ограничивается в связи с его отдаленной токсичностью. В послеоперационном периоде ХТ сочетается с ЛТ в зависимости от стадии заболевания, гистологического типа опухоли. Выбор препаратов в схемах послеоперационной ХТ зависит от стадии заболевания и гистологического варианта новообразования. Больные в возрасте до 6 мес. представляют особую группу, так как чаще всего имеют мезобластический (благоприятный) вариант, характеризующийся доброкачественным течением: медленными темпами роста опухоли, редкостью рецидивирования, преимущественно I стадией заболевания. Предоперационная ХТ при локализованном процессе у таких больных не проводится. Лечение ограничивается выполнением радикальных хирургических вмешательств. При распространенности опухолевого процесса проводится лечение по общепринятому протоколу. Больные с билатеральным поражением почек требуют индивидуального плана лечения в зависимости от стадии заболевания, гистологического варианта и исходного объема поражения каждой почки. ХТ неблагоприятных вариантов опухоли Вилмса проводится по отдельным протоколам лечения с интенсификацией ее препаратами вепезид, карбоплатин, циклофосфан, доксорубицин (II–IV стадии), а при I стадии —сочетанием препаратов винкристин, дактиномицин, доксорубицин. При нефробластоматозе (остаточная эмбриональная почечная ткань) — предопухолевом состоянии, которое с высокой частотой подвергается трансформации в нефробластому и часто сопровождает ее, проводится послеоперационная ХТ (винкристином и дактиномицином) в течение одного года.

Химиопрепараты назначаются в возрастных дозировках на квадратный метр поверхности тела. У детей до 1-го года и с массой тела до 12 кг произ-

водится редукция доз всех применяемых препаратов на ⅓ от полной расчетной дозы. У детей до 6 мес. редукция доз составляет 50%. При проведении ХТ контролируется ее токсичность (по классификации токсичности ВОЗ). Соблюдаются условия проведения ХТ при развитии токсичности во время лечения и окончания курса ХТ. При тяжелой переносимости ХТ доза каждого препарата редуцируется на ⅓. Послеоперационная ХТ должна начинаться на 21-й день от последнего введения предоперационной ХТ.

Лучевая терапия. Опухоль Вилмса относится к радиочувствительным опухолям. Из-за потенциальной опасности поздних осложнений возникает необходимость ограничения показаний к проведению ЛТ. При отсутствии предоперационной ХТ показания к ЛТ расширяются из-за более частой диагностики у больных III стадии заболевания. ЛТ проводится одновременно с послеоперационной ХТ, начиная со 2–3-й нед. после операции, и составляет в среднем 7–10 дней.

Цель ЛТ — локальный контроль опухоли у больных с высоким риском внутрибрюшных рецидивов и контроль метастазов у больных, у которых не достигнуто полной ремиссии после ХТ и операции.

Используется фотонное облучение на ускорителях с энергией до 4–6 МэВ, в случае невозможности — источник Cobalt-60.

Для планирования облучения необходимо точно установить распространение опухоли (по данным операции и результатам гистологического исследования), а также послеоперационным данным (РКТ брюшной полости с контрастированием). В случае неполного удаления опухоли ее границы и почка клипсируются во время операции так, чтобы промаркировать зону облучения. В случае пред- и интраоперационных разрывов опухоли необходимо определить анатомическое положение и объем содержимого в интра- и ретроперитонеальную операционную область, а также инфильтрацию околопочечной жировой клетчатки, поражение лимфоузлов, макроскопические признаки неполной резекции, микро- и макроскопические разрывы опухоли. Все эти сведения должны учитываться при планировании ЛТ. Все больные подвергаются КТ-симуляции.

Облучение производится в положении на спине. Все критические органы по возможности должны быть защищены блоками. Блоки проверяются симуляционными снимками. В зависимости от стадии, гистологического варианта и операционных находок определяется объем и дозы облучения. Послеоперационное локальное облучение половины брюшной полости проводится при гистологической средней группе риска опухоли, III стадии (пораженные лимфоузлы, опухоль неполностью резецирована, разрыв опухоли); высоком риске стадии II (за исключением преобладающего бластемного подтипа); высоком риске III стадии; стадии IV. Поскольку прогноз преобладающего бластемного подтипа обусловлен появлением метастазов, но не увеличением числа локальных рецидивов, в отличие от других опухолей, относящихся к высокому риску, эта опухоль при II стадии не требует облучения. Это же относится к опухолям среднего риска. В этом случае облучение проводится

только при локальной III стадии. СОД зависит от стадии и гистологического варианта, а доза за фракцию определяется возрастом ребенка и объемом облучения. При стадии II, низкого и среднего риска общая доза облучения составляет 14,4 Гр, с дополнительным облучением 10,8 Гр (до СОД — 25,2 Гр) при макроскопической остаточной опухоли. При стадии II и III, высокого риска — 25,2 Гр, дополнительно 10,8 Гр (до СОД — 36 Гр) при макроскопической остаточной опухоли.

ЛТ на всю брюшную полость проводится при внутрибрюшном диффузном опухолевом поражении и пред- или интраоперационном разрывах опухоли с выходом детрита. Локальное облучение одной половины или всей брюшной полости начинают как можно быстрее: в течение 2–3 нед. после нефрэктомии. Доза облучения на всю брюшную полость составляет 20 Гр с дополнительным облучением области поражения. У детей до года СОД облучения всей брюшной полости уменьшается до 10 Гр.

Облучение легких показано, если после предоперационной ХТ и операции по поводу метастазов имеется остаточная опухоль и если послеоперационная ХТ в течение 6 нед. не вызвала полную ремиссию. Полная ремиссия регистрируется при отсутствии данных, указывающих на наличие метастазов при рентгенологическом и РКТ-исследовании. При высоком риске в отличие от среднего риска проводится облучение с индуцирующей ремиссию целью. Облучение обоих легких проводится в СОД 15 Гр (с коррекцией гетерогенности тканей) в течение 10 дней. Дополнительно на оставшиеся к моменту облучения очаги проводят 10–15 Гр. Печень облучается при метастазах в печень, если они полностью не регрессировали после ХТ и не могут быть радикально удалены (опухолевые клетки по краю резекции). Доза составляет 20 Гр.

Облучение гематогенных метастазов в головной мозг и/или костных метастазов проводится обязательно, независимо от ответа на ХТ (локальная ЛТ). На головной мозг СОД — 25,5 Гр с возможным дооблучением +4,5 Гр, костных метастазов — 30 Гр. Облучение, как и ХТ, проводится под контролем гематологической токсичности и прерывается при ее развитии. Доза на оставшуюся почку не должна превышать 12 Гр. Толерантная доза на всю печень составляет около 20 Гр. Доза свыше 20 Гр не должна быть подведена более чем к половине объема печени. На все легкое подводится доза не больше 15 Гр с корректировкой дозы по неоднородности тканей. Доза выше 15 Гр не должна подводится более чем на 25% объема легочной ткани. При облучении легких экранируются плечевые, а при облучении всего живота — бедренные суставы.

Наиболее эффективным лечением опухоли Вилмса в настоящее время является программа на основе протокола SIOP-2001, которая проводится больным в возрасте старше 6 мес. и младше 16 лет.

При I–III стадиях опухоли Вилмса всем больным выполняется предоперационная ХТ в течение 4 нед. препаратами винкристин, дактиномицин (схема AV). При IV стадии — в течение 6 нед. препаратами винкристин, дактиномицин, доксорубицин (схема AVD). Объем и продолжительность послеоперационной ХТ основаны на стратификации по группам риска, учитывающими

стадию заболевания и гистологическую степень злокачественности (группа риска) (табл. 19.2).

При I стадии опухоли Вилмса низкого риска послеоперационное лечение не проводится. При I стадии среднего риска, II и III стадиях низкого риска проводится послеоперационная ХТ комбинацией винкристина и дактиномицина (AV-1 в течение 4 нед., AV-2 в течение 27 нед.). При I стадии высокого риска, II и III стадиях среднего риска в послеоперационном периоде проводится ХТ комбинацией препаратов винкристин, дактиномицин, доксорубицин (схема AVD) в течение 28 нед. При III стадии ХТ сочетается с ЛТ. При II и III стадиях высокого риска проводятся программы послеоперационной ХТ по режиму высокого риска в сочетании с ЛТ. При этом используются альтернирующие схемы препаратами циклофосфамид и доксорубицин; карбоплатин и вепезид. Продолжительность ХТ 34 нед.

Таблица 19.2. Послеоперационное лечение

Степень злокачественности по морфологии	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Низкий риск	Без дальнейшего лечения	AV-2	AV-2
Средний риск	AV-1	DOX + (AVD)	ЛТ/DOX + (AVD)
Высокий риск	AVD	Высокий риск + ЛТ	Высокий риск + ЛТ

Больным с IV стадией опухоли Вилмса предоперационное лечение проводится в течение 6 нед. препаратами винкристин, дактиномицин и доксорубицин (схема AVD). Послеоперационное лечение зависит от гистологического варианта опухоли, места расположения метастазов, возможности радикального удаления и индивидуализирована конкретной ситуацией. Используются схемы высокого риска препаратами циклофосфамид и доксорубицин; карбоплатин и вепезид. ХТ, по показаниям, сочетается с ЛТ.

Больным с V стадией опухоли Вилмса (билатеральная опухоль Вилмса), на которых приходится около 8–10% всех нефробластом у детей, проводится лечение в соответствии с топикой процесса с тактикой максимального сохранения функционирующей почечной паренхимы путем применения органосохраняющего лечения. Это обеспечивается точной диагностикой двустороннего поражения почек перед началом терапии,использованием ХТ на первом этапе, хирургического лечения на втором этапе и послеоперационной химиолучевой терапии согласно подстадии (соответственно массивности поражения каждой почки и вовлеченности в процесс ворот почки), гистологической структуре опухоли и функциональному состоянию почек по данным реносцинтиграфии.

При подозрении на двустороннюю нефробластому производится tru-cut пункция наиболее пораженной почки. После подтверждения диагноза необходимо начать предоперационную ХТ. В случае маленьких размеров опухоли возможно выполнение биопсии — «мини-резекции».

Предоперационная химиотерапия. Рекомендуемая ХТ — стандартные предоперационные режимы по схеме AV. Терапия должна быть продолжена до тех

пор, пока отмечается регрессия опухоли и становится возможным выполнение органосохраняющей операции. Ответ на лечение оценивается на 5-й нед. лечения. В случае хорошего ответа проводятся еще 4 нед. ХТ и контрольная оценка эффекта лечения методом УЗТ на 9-й нед. В случае, если происходит дальнейшее сокращение опухоли, ХТ продолжают по той же схеме, без введения промежуточных доз винкристина. Оценка ответа на терапию производится каждые 4 нед. Продолжительность ХТ зависит от эффекта лечения.

Хирургические рекомендации. Стадия V нефробластомы должна лечиться индивидуально. Основная цель терапии — выполнение «частичной нефрэктомии» или клиновидной резекции для максимального сохранения функционирующей почечной ткани. Операция планируется после оптимального сокращения опухоли на фоне предоперационной ХТ. РКТ обязательно выполняется перед операцией для определения возможности выполнения органосохраняющего вмешательства. На первом этапе оперируется менее пораженная почка. Нефрэктомия, с одной стороны, и резекция почки, с другой стороны, — лучшее решение в хирургическом лечении больных билатеральной нефробластомой, поскольку обеспечивает сохранение достаточного объема функционирующей почечной ткани.

Двусторонняя нефрэктомия показана редко и только у тех пациентов, у которых все консервативные мероприятия неудачны, или при синдроме Дениса—Драша, когда имеется жизненно угрожаемое повышение АД и двусторонняя нефрэктомия неизбежна. Почечная трансплантация обсуждается национальным комитетом, обычно после 2-х лет полной ремиссии.

Послеоперационная химиотерапия. ХТ проводится в зависимости от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли (стадия выставляется с ориентацией на максимально пораженный опухолью орган и самый неблагоприятный гистологический вариант). Доза доксорубицина должна назначаться с учетом дозы, полученной при проведении предоперационной ХТ, и не превышать общую — 300 мг/м^2.

Лучевая терапия. Необходимо помнить, что возможности ЛТ в лечении больных двусторонней опухолью Вилмса ограничены. В случае локальной стадии III заболевания доза не должна превышать 12 Гр на оставшуюся почку.

Последующее наблюдение за больными проводится для выявления рецидива и отдаленных последствий заболевания. Большинство рецидивов выявляется в течение 2 лет после завершения лечения. Поэтому исследования проводятся согласно следующему алгоритму.

- УЗТ органов брюшной полости — каждые 3 мес. в течение первого и второго года, затем каждые 6 мес. до 5-летнего срока от окончания лечения.
- Рентгенограмма органов грудной клетки — каждые 3 мес. в течение первого и второго года, затем каждые 6 мес. до 5-летнего срока от окончания лечения. У больных с легочными метастазами, выявленными при установлении диагноза, в те же сроки проводится РКТ органов грудной клетки.
- Исследование функции почек: креатинин сыворотки крови, клиренс по эндогенному креатинину и реносцинтиграфия.

- Эхокардиография (при использовании доксорубицина).
- Исследование функции легких (после облучения легких).
- Аудиограмма (при использовании карбоплатина).
- После 5 лет от окончания лечения проводится диспансерное наблюдение 1 раз в год.

Прогноз. Наиболее благоприятным прогностическим фактором является I и II стадии заболевания. Метастазы в легкие более благоприятны, чем в печень. Прогностически неблагоприятными являются анапластический вариант опухоли Вилмса, разрыв опухоли до или после операции, группа опухолей высокого риска (IV стадия). Выживаемость больных в группе среднего риска составляет: при I стадии — 98,4%; II — 97%; III — 92%; IV стадии — 77%, в группе высокого риска выживаемость составляет: при I стадии — 82%; II — 72%; III — 64%; IV стадии — 33%. Общая выживаемость больных с V стадией опухоли Вилмса составляет около 78% в течение 5 лет.

К редким типам опухолей почек относятся **светлоклеточная саркома почки**, ранее трактовавшаяся как один из подвариантов (саркоматозный) нефробластомы и в последние годы выделенный в самостоятельную нозологическую единицу. Встречается в 5% случаев всех опухолей почек у детей и относится к высоко злокачественным типам опухоли, со слабой чувствительностью к химиолучевой терапии, с выраженной склонностью к отдаленному метастазированию в кости скелета и другие органы, а также к рецидивированию даже через многие годы после завершения специального лечения. **Рабдоидная опухоль** почки встречается в 1–2% случаев всех опухолей почек у детей. Основными отличительными признаками рабдоидной опухоли почки являются: большие размеры, нечеткость границ и наличие кальцинатов, субкапсулярных гематом, участков некроза опухоли и геморрагий, дольчатое строение опухоли. В 57% случаев отмечено поражение забрюшинных лимфоузлов. Типичным является вовлечение в процесс контрлатеральной почки. Эта опухоль также является резистентной к химиолучевой терапии. **Рак почки** — крайне редкая патология (1–3% всех опухолей почек), встречается у детей старшего возраста. Почечно-клеточный рак может выявляться у детей как вторая опухоль после лечения типичных злокачественных новообразований детского возраста (нейробластома и др.). Эта форма опухоли характеризуется наличием связей с серией молекулярно-генетических трансформаций, на фоне болезни von Hippel-Lindau. Имеются определенные цитоморфологические различия между раком почки у детей и у взрослых. При I–III стадиях заболевания проводится хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии с забрюшинной лимфодиссекцией. Целесообразность проведения ХТ и иммунотерапии находится в процессе исследования. Редкие формы злокачественных опухолей почек у детей до настоящего времени остаются малоизученной проблемой.

Глава 20 Опухоли половых органов у девочек

Злокачественные опухоли половых органов составляют 3–5% злокачественных солидных новообразований детского возраста. Вследствие большой редкости опухолей у детей анализ заболеваемости проводят, как правило, по нозологическим группам (герминогенные опухоли, РМС и т. д.). Статистику опухолей половых органов у детей затрудняют и различные определения детского возраста, принятые в разных странах мира.

По данным НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 86% злокачественных опухолей половых органов девочек составляют опухоли яичников, 13% — опухоли влагалища и шейки матки, 1% — опухоли вульвы. Злокачественные опухоли половых органов у девочек встречаются в любом возрасте от периода новорожденности до 15 лет.

Большинство опухолей половых органов у детей сочетаются с пороками развития и сами являются пороками развития. Развитие мочевых путей и половой системы в эмбриогенезе происходит совместно. Половая дифференцировка может быть нарушена на любом этапе. Нарушения могут быть вызваны изменением числа хромосом, мозаицизмом (часть клеток имеет нормальный кариотип, другая — нарушенный), аберрациями половых хромосом (разрывы, делеции, транслокации), мутациями генов, участвующих в становлении гонадного и фенотипического пола, а также негенетическими причинами (прием различных медикаментов матерью во время беременности и т. д.).

Злокачественные опухоли яичников

Код по МКБ-10 — C56.

Герминогенные опухоли

Эпидемиология. Герминогенные опухоли составляют 2–3% злокачественных опухолей яичников у женщин. Анализ более 10 000 случаев злокачественных опухолей яичников, проведенный в Китае, продемонстрировал более высокую частоту неэпителиальных опухолей: на долю герминогенных опухолей приходилось 19,2% злокачественных новообразований яичников, на долю опухоли стромы и полового тяжа — 7%, т. е. герминогенные опухоли яичников в Китае встречаются в 6, а опухоли стромы и полового тяжа в 3 раза чаще, чем в других странах мира.

Структура заболеваемости детей опухолями яичников резко отличается от таковой взрослых. Герминогенные опухоли диагностируют у 82% больных, опухоли стромы и полового тяжа — у 9%, гонадобластому — у 4%, цистаденокарциному — у 3%, опухоли, не типичные для яичников, — у 1%, неклассифицируемые опухоли — у 1%. Таким образом, у детей преобладают опухоли гонад, которые возникают вследствие нарушения развития первичной половой клетки или первичной гонады: герминогенные опухоли, опухоли стромы и полового тяжа, гонадобластомы, а эпителиальные опухоли практически отсутствуют. Эта закономерность прослеживается и в других странах мира. Так, анализ заболеваемости злокачественными опухолями яичников у детей и подростков в Израиле показал, что 72% опухолей составляют герминогенные опухоли, больше трети из них приходится на дисгерминому.

У детей до 15 лет герминогенные опухоли составляют 3–4%, у детей и подростков до 20 лет — почти 7%, у подростков 15–19 лет — около 14% злокачественных новообразований. Заболеваемость герминогенными опухолями у девочек и девушек до 20 лет ниже, чем у мальчиков и юношей этого возраста (11,1 на 1 млн по сравнению с 12,0 на 1 млн). В отличие от подростков у детей выше заболеваемость экстрагонадными герминогенными опухолями. Заболеваемость герминогенными опухолями имеет два пика: в возрасте до 2 лет (за счет опухолей крестцово-копчиковой области, 74% больных — девочки) и в возрасте 8–12 лет для девочек и 11–14 лет для мальчиков (поражение гонад).

Большинство исследователей отмечают увеличение заболеваемости герминогенными опухолями за последние годы. В 1975–1979 гг. она составляла 3,4 на 1 млн детей в возрасте до 15 лет, в 1990—1995 гг. — уже 5,1 на на 1 млн Это особенно заметно у лиц мужского пола.

В структуре заболеваемости герминогенными опухолями яичников в США 32,8% приходится на долю дисгерминомы, 35,6% — на долю незрелой тератомы, 28,7% — на долю смешанных герминогенных опухолей.

Классификация. Предложена следующая морфологическая классификация герминогенных опухолей яичников (ВОЗ, 2002 г.).

Примитивные герминогенные опухоли.

Дисгерминома.

Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса):

поливезикулярная вителлиновая опухоль;

железистый вариант;

гепатоидный вариант.

Эмбриональный рак.

Полиэмбриома.

Хориокарцинома, не связанная с беременностью.

Смешанная герминогенная опухоль (указать компоненты).

Двухфазная и трехфазная тератомы.

Незрелая.

Зрелая:

солидная;

кистозная (дермоидная киста);

эмбриоподобная тератома (гомункулюс).

Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами.

Тиреоидные опухоли:

струма яичника: доброкачественная; злокачественная.

Карциноиды (инсулярный, трабекулярный, муцинозный, струмальный карциноид, смешанный).

Нейроэктодермальные опухоли (эпендимома, ПНЭО, медуллоэпителиома, глиобластома, др.).

Эпителиальные опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, др.).

Меланоцитарные опухоли (меланома, невоклеточный невус).

Саркомы.

Опухоли сальных желез (аденома сальных желез, рак из сальных желез).

Гипофизарные опухоли.

Опухоли из закладок сетчатки.

Другие опухоли.

Большинство онкологов использует классифкацию распространенности злокачественного процесса по системе TNM. Детские онкологи предложили классификацию злокачественного процесса, учитывающую особенности течения герминогенных опухолей в детском возрасте (табл. 20.1).

Таблица 20.1. Стадии герминогенных опухолей яичников у детей, POG/CCG

Стадия	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры в N, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч)
II	Микроскопически остаточная опухоль или позитивные лимфоузлы (< 2 см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры +/–
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, лимфоузлы (> 2 см), висцеральные поражения на сальнике, кишке, мочевом пузыре, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры +/–
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

Этиология и патогенез. Первичная половая клетка может дать начало развитию дисгерминомы и эмбрионального рака. Клетки эмбрионального рака

могут дифференцироваться в сторону внезародышевых органов (хориокарцинома и опухоль желточного мешка) и зародышевых листков (незрелая и зрелая тератома).

Герминогенные опухоли имеют характерный генетический маркер — изохромосому i(12p), появляющуюся в результате потери длинного плеча и удвоения короткого плеча 12-й хромосомы и определяющуюся у большинства больных с герминогенными опухолями. Выявлены и другие хромосомные нарушения: увеличение генетического материала 1, 2, 7 и 8-й хромосом, а также потеря генетического материала 1, 4, 5, 9, 11, 16 и 18-й хромосом. Увеличение генетического материала 5, 6 и 13-й хромосом и потеря генетического материала 19 и 22-й хромосом более характерны для герминогенных опухолей, отличных от дисгерминомы.

Исследована роль генов-супрессоров опухолевого роста при герминогенных опухолях яичников у детей. В большинстве случаев при них не выявляют мутаций гена p53, что, возможно, объясняет их высокую чувствительность к ХТ и ЛТ.

Клиническая картина. Ведущими симптомами новообразований яичников у детей являются увеличение живота, боль в животе, пальпируемое образование. Наиболее частая жалоба — боль, имеющая разный характер и интенсивность. Жалобы на увеличение живота или пальпируемое образование появляются обычно при значительных размерах опухоли. К сожалению, дети нередко попадают к детскому онкологу, когда опухоль яичников уже выполняет всю брюшную полость и данные пальпации не позволяют судить о том, из какого органа она исходит. Опухоль яичников следует заподозрить при умеренной подвижности образования, округлым и четким контурам. У детей увеличение живота определяется, как правило, размерами опухоли. Асцитическая жидкость в большом количестве определяется только при прогрессировании заболевания.

Диагностика. При сборе анамнеза следует обращать внимание на течение беременности у матери, самопроизвольные аборты, особенно на ранних сроках, в анамнезе рождение мертвых плодов с уродствами, а также на наличие в семейном анамнезе наследственных синдромов и пороков развития. По некоторым данным, патологическое течение беременности и курение у матери увеличивают риск герминогенных опухолей у ребенка.

Клинический осмотр позволяет установить развитие вторичных половых признаков и их соответствие возрасту ребенка. При обследовании ребенка с опухолью яичника необходимо УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, КТ легких.

Некоторые герминогенные опухоли секретируют АФП, ХГ и ЛДГ. Определение этих маркеров значительно облегчает диагностику герминогенных опухолей у детей, оценку прогноза и эффективности лечения, а также наблюдение за больными.

Показания к консультации других специалистов. При обследовании исключают нарушения половой дифференцировки и пороки развития

любой локализации. Генетическая консультация обязательна для всех детей с опухолями половых органов.

Пример формирования диагноза: герминогенная опухоль правого яичника. Разрыв капсулы опухоли. Метастазы в легкие. $T_{1c} N_0 M_1$.

Лечение. Результаты лечения определяются морфологическим строением опухоли и распространенностью процесса. В условиях специализированного отделения 10-летняя выживаемость больных с дисгерминомой составила около 94,55%, с недисгерминомными опухолями — 85,92%, 20-летняя — 91,39% и 80,19% соответственно. Двадцатилетняя выживаемость при незрелой тератоме равна 83,33%, опухоли желточного мешка — 71,43%, смешанной герминогенной опухоли — 84,42%. Десятилетняя выживаемость в общей группе больных с герминогенными опухолями составила 90,0 5% при I стадии, 70,00% — II стадии, 67,56% — III стадии, 40,74% — IV стадии. В специализированном отделении выживаемость лучше: I стадия — 100,00%, II — 93,45%, III — 86,35%, IV стадия — 60,00%.

Цели лечения — получить выздоровление и сохранить менструальную и детородную функции у больных.

Хирургическое лечение. Первым этапом лечения герминогенных опухолей яичников является удаление придатков матки вместе с опухолью. Матку и контралатеральные придатки сохраняют. Такой подход позволяет получить основную информацию о гистологическом строении опухоли и определить тактику дальнейшего лечения. Удаление придатков на стороне поражения выполняют в большинстве медицинских учреждений в мире. Органосохраняющий подход к хирургическому лечению герминогенных опухолей яичников не влияет на его результаты лечения: 6-летняя общая выживаемость при опухолях I стадии составляет 95%, II стадии — 93%. При наличии Y-хромосомы показано удаление придатков матки с обеих сторон.

Диагностические операции («second-look») после завершения лечения необходимы только при наличии в первичной опухоли элементов незрелой тератомы, а также при опухолях, не секретирующих маркеры. Остаточная опухоль, если она определяется после лечения, должна быть удалена.

Медикаментозное лечение. На II этапе лечения большинству больных показана ХТ. Количество курсов ХТ зависит от уровней опухолевых маркеров и характера их снижения в процессе лечения. В среднем проводят 4 курса лечения. Режимом выбора является режим ВЕР. Лечение проводят с учетом риска прогрессирования заболевания. Показано, что даже при герминогенных опухолях IA стадии часто наблюдаются факторы риска: высокие уровни опухолевых маркеров, преобладание элементов эмбрионального рака, хориокарциномы, опухоли желточного мешка, опухолевые эмболы в сосудах. Необходимо также учитывать характер падения маркеров в процессе лечения.

Остается нерешенным вопрос о тактике лечения больных герминогенными опухолями яичников с сомнительным и неблагоприятным прогнозом. Было предложено применять альтернирующие режимы ХТ. Критерием включения в исследование были опухоли гонад, отличные от дисгерминомы, с от-

даленными метастазами, кроме метастазов в легких, экстрагоиадные герминогенные опухоли, уровни АФП > 2 000 МЕ/мл, ХГ > 10 000 МЕ/л. Чередуют режимы: BOP (блеомицин, винкристин, цисплатин), CISCA (цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин), POMB (цисплатин, винкристин, метотрексат, блеомицин) и ACE (этопозид, дактиномицин, циклофосфамид). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила при сомнительном прогнозе 83%, при неблагоприятном прогнозе — 65%. При попытке лечения больных герминогенными опухолями с неблагоприятным прогнозом альтернирующими курсами BOP и BEP полный эффект получен у 58% больных, 7% больных прооперированы по поводу остаточной опухоли. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 72%.

При ВДХТ паклитакселом в комбинации с карбоплатином или ифосфамидом с пересадкой аутологичных стволовых клеток при прогрессировании герминогенных опухолей пятилетняя общая выживаемость составила 38%.

Результаты рандомизированного исследования лечения диссеминированных герминогенных опухолей показали, что ВДХТ не улучшает результаты лечения: время до прогрессирования и общая выживаемость были одинаковы в обеих группах.

Показано, что карбоплатин не может служить адекватной заменой цисплатину. Однако с учетом высокого риска нефротоксичности и того, что от герминогенных опухолей излечиваются 75–90% детей, карбоплатин продолжают применять в протоколах лечения герминогенных опухолей.

С целью снизить риск пульмонита после лечения блеомицином проведено исследование возможности снижения дозы этого препарата в комбинации BEP при герминогенных опухолях яичников I–II стадий. Блеомицин вводили только один раз в каждом цикле, т. е. доза препарата была уменьшена на 67% по сравнению со взрослыми пациентами. Больные герминогенными опухолями яичников получали 4 курса ХТ. Пятилетняя общая выживаемость достигла 95%.

Таким образом, в настоящее время стандартом ХТ детей с герминогенными опухолями яичников с сомнительным и неблагоприятным прогнозом остается комбинация BEP (4 курса). Однако это не исключает поисков других режимов ХТ, особенно для лечения больных с прогрессированием.

Прогноз. На прогноз больных герминогенными опухолями яичников влияют гистологическое строение опухоли, уровни опухолевых маркеров и характер их снижения в процессе лечения, распространенность процесса (метастазы в печень, кости, головной мозг). Прогностически неблагоприятными гистологическими типами являются опухоль желточного мешка и хориокарцинома. Неблагоприятными факторами служат поздняя диагностика, большие размеры опухоли (характерны для детского возраста), разрыв опухоли, обсеменение брюшной полости, высокие уровни опухолевых маркеров до лечения, их медленное или волнообразное снижение в процессе лечения. Так, медленное снижение уровней опухолевых маркеров на протяжении первых двух курсов ХТ снижает 2-летнюю общую выживаемостьи с 83 до 68%.

Прогноз при прогрессировании герминогенных опухолей яичников у детей определяется локализацией и морфологией первичной опухоли, эффектом 1-й линии ХТ, длительностью ремиссии и уровнями опухолевых маркеров при прогрессировании (табл. 20.2).

Таблица 20.2. Прогноз при герминогенных опухолях у детей

Прогноз	Разрыв капсулы	Уровни маркеров [a]	Нормализация уровней маркеров после операции, мес.	Опухоль желточного мешка и хориокарцинома в препарате	Опухолевые эмболы в сосудах	Диссеминация по брюшной полости	Остаточная опухоль
Благоприятный	Нет	S1	1	Нет	Нет	Нет	Нет
Сомнительный	Да	S2	> 1	Да	Нет	Микрометастазы	Нет
Неблагоприятный	Да	S3	> 1	Да	Да	Макрометастазы	Да

[a] S1 — активность ЛДГ менее чем в 1,5 раза выше нормы, уровень ХГ < 5 000 МЕ/мл, уровень АФП < 1 000 нг/мл.

S2 — активность ЛДГ в 1,5–10 раз выше нормы, уровень ХГ 5 000–50 000 МЕ/мл, уровень АФП 1 000–10 000 нг/мл.

S3 — активность ЛДГ более чем в 10 раз выше нормы, уровень ХГ > 50 000 МЕ/мл, уровень АФП > 10 000 нг/мл.

Применение современных режимов ХТ заметно улучшает выживаемость больных герминогенными опухолями яичников. Пятилетняя общая выживаемость детей со злокачественными герминогенными опухолями яичников в мире составляет в среднем 84%. Результаты лечения хуже у детей старшего возраста и при наличии элементов герминогенных опухолей, отличных от дисгерминомы.

Несмотря на проведение лечения с учетом риска прогрессирования, у 3–4% больных герминогенными опухолями через 5–10 лет возникает позднее прогрессирование, поэтому все больные с герминогенными опухолями должны находиться под наблюдением длительно.

Незрелая тератома

Зрелая и незрелая тератомы — наиболее частые герминогенные опухоли яичников. Большинство тератом зрелые (54,5%). На долю незрелых тератом G3 приходится только 7,8%. В возрасте 30–40 лет чаще бывают зрелые тератомы (дермоидные кисты), до 20 лет — незрелые тератомы. Особенности клинического течения незрелой тератомы зависят от возраста и локализации процесса. Более неблагоприятный прогноз отмечается при поражении яичников у детей старшего возраста.

Морфологическая диагностика герминогенных опухолей сложна и определяется квалификацией морфолога. Это особенно важно при определении степени злокачественности тератомы. Применяемая в настоящее время методика оценки этого признака отличается хорошей воспроизводимостью. Она подразумевает оценку зрелости нейроэпителиального компонента первичной опу-

холи и метастазов, в том числе имплантантов на брюшине и метастазов в лимфоузлах. Степень злокачественности определяется от I до III или как G1, G2, G3. От этого фактора зависит риск прогрессирования незрелой тератомы: при опухолях G1 риск прогрессирования низкий, при опухолях G2–G3 — высокий. Пятилетняя общая выживаемость больных при опухолях G1, G2 и G3 составляет 82, 62 и 30% соответственно. Частота прогрессирования незрелой тератомы яичников G3 составляет 70%. При незрелой тератоме G1 IA стадии, т. е. при низком риске прогрессирования, ряд исследователей ХТ не рекомендуют. При высоком риске она показана независимо от стадии заболевания.

Большие размеры опухоли (более 1 500 г) являются неблагоприятным прогностическим признаком даже при опухолях G1.

Глиоматоз брюшины — патология, наблюдаемая, как правило, при незрелой тератоме яичников. В ряде случаев глиоматоз становится причиной клинических ошибок и неоправданного расширения объема хирургического вмешательства. Наличие глиоматоза брюшины раньше не учитывалось при планировании лечения. Многие авторы считают, что он не является неблагоприятным прогностическим признаком и не требует дополнительного лечения. Между тем те же авторы приводят факты прогрессирования незрелой тератомы по брюшине. Они указывают на необходимость тщательного гистологического исследования имплантантов. Выявление в них элементов тератомы отрицательно сказывается на прогнозе заболевания и указывает на высокий риск прогрессирования. Описаны случаи озлокачествления очагов глиоматоза после удаления зрелой кистозной тератомы яичников, протекавшей с глиоматозом брюшины. Оно наблюдается, как правило, после лечения через 7 лет и более.

По данным исследования Международной группы по изучению злокачественных опухолей у детей (1999), незрелая тератома локализуется чаще всего в яичниках. У 30% больных выявлен глиоматоз брюшины.

Таким образом, лечение незрелой тератомы яичников определяется, главным образом, степенью ее злокачественности. Если в имплантантах по брюшине обнаружена незрелая глиальная ткань или элементы тератомы, диагностируют диссеминированную незрелую тератому яичников и проводят соответствующее лечение. При глиоматозе брюшины показано длительное наблюдение, так как возможно позднее прогрессирование заболевания со злокачественной трансформацией глиальных компонентов на брюшине. Следует отметить большое значение операций «second-look» при незрелой тератоме, поскольку раннее выявление и лечение рецидива заболевания повышает вероятность благоприятного исхода.

При незрелой тератоме может развиваться синдром растущей тератомы. Средний интервал между постановкой диагноза и развитием этого синдрома составляет 9 мес., максимальный — 14 лет. Опухоль, как правило, растет в зонах первичного распространения опухоли. В 83% случаев отмечается поражение брюшины. Лечение заключается в радикальном удалении опухолевых масс.

Пятилетняя общая выживаемость при «чистых» незрелых тератомах яичников составляет 75–80%, при опухолях I–II стадий — 91,4%, при опухолях поздних стадий и прогрессировании — 56%, при опухолях G3 — только 25%. Применение современных схем ХТ объясняет значительное улучшение выживаемости больных. В 1958–1983 гг. 5-летняя общая выживаемость составляла только 40%, в 1984–1993 гг. — 79%.

Дисгерминома

По данным разных авторов, дисгерминома составляет 30–50% злокачественных герминогенных опухолей яичников. Примерно 80% случаев дисгерминомы яичников приходится на 2–3-ю декады жизни. Гораздо реже эта опухоль встречается у детей в возрасте до 10 лет. Дисгерминома составляет 20–30% злокачественных новообразований яичников, выявленных во время беременности.

У 95% пациентов отмечается повышение активности ЛДГ, может повышаться также активность щелочной фосфатазы и уровень СА-125 сыворотки.

Дисгерминома, как правило, представляет собой округлое плотное образование с бугристой поверхностью диаметром до 10–15 см. При перекруте ножки и разрыве опухоли наблюдается клиническая картина острого живота. Опухоль может осложнять течение беременности. Иногда отмечается лютеинизация стромы яичников, что сопровождается гиперандрогенией.

У большинства больных (65%) диагностируют IA стадию заболевания. При таком распространении и маленьких размерах опухоли проводить ХТ после операции не рекомендуют или ограничиваются 1–2 курсами лечения. Дисгерминома отличается высокой радиочувствительностью, поэтому при наличии метастазов или прогрессировании опухоли возможна ЛТ.

Опухоль желточного мешка

Особенно часто наблюдается у детей младшего возраста. Чаще всего локализуется во влагалище и крестцово-копчиковой области. Поражение яичников «чистой» опухолью желточного мешка изредка встречается у подростков. Гораздо чаще в старшем детском возрасте опухоль желточного мешка оказывается составляющей сложной герминогенной опухоли яичников. При этом она в значительной степени определяет прогноз заболевания. В половине случаев прогрессирования незрелой тератомы в составе первичной опухоли впоследствии обнаруживают опухоль желточного мешка, которая и является причиной прогрессирования.

Прогноз при опухоли желточного мешка определяется стадией и возможностью выполнения циторедуктивной операции при диссеминированном процессе. Наиболее эффективны платиносодержащие режимы ХТ. Прогноз достоверно лучше при остаточной опухоли менее 2 см и отсутствии асцита. Большинство исследователей подчеркивают необходимость циторедуктив-

ных операций и удаления остаточных опухолей. Для решения вопроса о необходимости продолжения ХТ рекомендуют операции «second-look». Повторные операции показаны при диссеминированных опухолях. Интервал между удалением опухоли желточного мешка и началом прогрессирования может быть значительным.

Пятилетняя общая выживаемость составляет при I стадии 95%, при II — 75%, при III — 30%, при IV — 25%.

Хориокарцинома

«Чистая» хориокарцинома яичников, не связанная с беременностью, — чрезвычайно редкая патология. Может встречаться на протяжении всей жизни женщины. Особенно трудна дифференциальная диагностика хориокарциномы яичников в детородном возрасте. Изредка ее выявляют на фоне беременности. С целью дифференциальной диагностики герминогенной и трофобластической опухоли применяют анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК. Это важно, так как прогноз хориокарциномы яичников, не связанной с беременностью, хуже. К сожалению, первые проявления хориокарциномы яичников могут быть связаны с метастатическим поражением головного мозга или легких либо быть обусловлены разрывом опухоли и внутрибрюшным кровотечением. Характерно гематогенное метастазирование. Метастазы в легких выявляют почти у 100% больных, в печени — у 86%, в головном мозге — у 56%. Раннее и бурное метастазирование хориокарциномы обусловлено, по мнению многих исследователей, действием ХГ, который, возможно, является ангиогенным фактором. Хориокарцинома обычно является составляющей сложных герминогенных опухолей яичников, обнаружение элементов других герминогенных опухолей облегчает дифференциальньную диагностику с трофобластическими опухолями.

Смешанные герминогенные опухоли

Примерно 29% злокачественных герминогенных опухолей являются смешанными. Результаты лечения герминогенных опухолей у детей определяются не только гистологическим строением, распространенностью процесса и возможностью радикального вмешательства, но и локализацией опухоли. Пятилетняя общая выживаемость при смешанных герминогенных опухолях яичка составляет 93,4%, яичников — 86,7%, крестцово-копчиковой опухоли — 56,9%. При нерадикальном удалении местнораспространенной смешанной герминогенной опухоли общая 5-летняя выживаемость составляет только 33,3%.

Гонадобластома

Редкая опухоль, как правило, встречается у больных с дисгенезией гонад, сочетается с герминогенными опухолями яичников. Гонадобластому выявля-

ют при синдромах Тернера, Фрейзьера, Сваера, тестикулярной феминизации, истинном гермафродитизме. Ряд исследователей считают, что на коротком плече Y-хромосомы расположен ген, ответственный за развитие гонадобластомы.

Как правило, гонада расположена в брюшной полости. В кариотипе присутствует Y-хромосома или ее части. Риск малигнизации такой гонады чрезвычайно высок и составляет 35%. Опухоль обнаруживают у 71% больных с кариотипом 46,XY и 35% больных со структурными нарушениями половых хромосом. Возможно, частое поражение опухолью неопущенной гонады, в которой присутствуют элементы яичка, обусловлено отрицательным влиянием ее неправильного положения.

Гонадобластома обычно бывает двусторонней. Развитие опухоли в каждой гонаде идет самостоятельно, поэтому при гистологическом исследовании опухоли гонад могут иметь разное строение. Чаще всего гонадобластома сочетается с дисгерминомой, значительно реже с хориокарциномой и опухолью желточного мешка.

Большинство авторов считают риск злокачественной опухоли у пациенток с женским фенотипом и кариотипом 46,XY высоким (около 33%) и рекомендуют во время хирургического вмешательства по поводу опухоли одной гонады удалять и другую. Большинство исследователей настаивают на профилактическом удалении гонад при синдромах Тернера, Фрейзьера, дисгенезии гонад. Для профилактического удаления гонад рекомендуется лапароскопический доступ. Матку не удаляют. Заместительная гормонотерапия имеет крайне благоприятные психологические последствия и значительно улучшает качество жизни пациенток.

Опухоли стромы и полового тяжа

Редкая патология. Составляют около 8% опухолей яичников во всех возрастных группах. Эти опухоли обычно односторонние. В 90% случаев диагностируют I стадию заболевания.

Морфология. У детей чаще всего диагностируют ювенильную гранулезоклеточную опухоль яичников (ГКОЯ) и опухоль из клеток Сертоли и Лейдига.

Клиническая картина. Эти опухоли секретируют стероидные гормоны, поэтому проявляются у подростков симптомами преждевременного полового созревания или нарушений половой дифференцировки.

Диагностика. Морфологическое разнообразие опухолей яичников обусловливает поиск новых методов уточняющей диагностики. Предложено определять в опухолевых клетках ингибин и кальретинин, экспрессия которых характерна для опухолей стромы и полового тяжа. В дифференциальной диагностике ГКОЯ и наблюдении за больным применяют определение ингибина сыворотки. ИГХетодами предлагают выявлять также фактор регрессии мюллеровых протоков, который ряд авторов считают специфическим марке-

ром опухолей стромы и полового тяжа. При ГКОЯ определяют фактор транскрипции GATA-4. Его экспрессия может указывать на неблагоприятный прогноз. При ИГХ-исследовании с прогностической целью можно определять также фактор дифференцировки гранулезных клеток FOXL2. О неблагоприятном прогнозе свидетельствует отсутствие его экспрессии опухолевыми клетками.

Ювенильная гранулезоклеточная опухоль. Составляет 5% ГКОЯ. Большинство детей с этой патологией в возрасте 4–7 лет. Вообще же возраст больных колеблется от 7 мес. до 22 лет. Опухоль в большинстве случаев доброкачественная.

Анализ клинического течения ювенильной ГКОЯ у детей сложен в связи с редкостью опухоли. В 80% случаев при ювенильной ГКОЯ наблюдается преждевременное половое созревание. У менструирующих больных опухоль может манифестироваться нарушениями менструального цикла, вторичной аменореей, иногда симптомами вирилизации. При прогрессировании ювенильной ГКОЯ возможно поражение костей.

Лечение ювенильной ГКОЯ до сих пор остается предметом дискуссий. Абсолютно решенным является лишь вопрос объема хирургического вмешательства. У детей допустимо удаление придатков матки на стороне поражения и большого сальника. По мнению большинства авторов, при злокачественной форме ХТ и ЛТ малоэффективны. В настоящее время делаются попытки лечения злокачественной ювенильной ГКОЯ комбинацией этопозида и цисплатина. При ювенильной ГКОЯ предложено применять в качестве 1-й линии ХТ комбинацию BEP.

Выживаемость при ювенильной ГКОЯ I стадии составляет 88%, при III–IV стадиях — 30%, при низкой митотической активности клеток опухоли и I стадии заболевания — 88%.

Прогноз. На результаты лечения ювенильной ГКОЯ влияют как морфологические (клеточная атипия, митотическая активность), так и клинические (возраст, размеры опухоли и целостность ее капсулы) признаки. При опухолях диаметром менее 5 см 10-летняя общая выживаемость составляет 100%, при опухолях диаметром 6–15 см — только 57%.

Благоприятными прогностическими факторами являются возраст меньше 10 лет и гормональная активность опухоли. Клеточная атипия, высокая митотическая активность, распространенность процесса, наличие остаточной опухоли указывают на неблагоприятный прогноз. Рефрактерные к лечению опухоли характеризуются высокой митотической активностью (более 20 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа). Практически все исследователи подчеркивают огромное значение ранней диагностики ювенильной ГКОЯ. Общенациональное исследование, проведенное во Франции и посвященное изучению ГКОЯ у девочек, показало, что, если диагноз ГКОЯ ставили после операции по поводу острого живота, частота прогрессирования достигала 30%. Несвоевременная диагностика при наличии жалоб на эндокринные нарушения (обычно в течение в 3–11 мес.) сопровождается распространением опухоли по брюшине.

Опухоль из клеток Сертоли и Лейдига (андробластома). Встречается очень редко, составляя 0,5–1% опухолей яичников. Большая часть больных моложе 30 лет. В трети случаев опухоль проявляется симптомами вирилизации. Опухоль может также секретировать эстрогены, что ярко проявляется у маленьких детей. У половины больных эндокринные нарушения отсутствуют. Единственной жалобой больных может быть жалоба на периодическую боль в животе. Чаще всего опухоль односторонняя, диаметром 4–12 см. У 80% больных диагностируют IA стадию.

Примерно у 11% больных опухолью из клеток Сертоли и Лейдига I стадии имеются факторы неблагоприятного прогноза: клеточная атипия, > 5 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа, очаги некроза в опухоли. Считается, что в 25% случаев опухоль из клеток Сертоли и Лейдига является злокачественной. При этом в опухоли определяются большие зоны некроза и кровоизлияния. При низкой степени дифференцировки чаще наблюдается разрыв опухоли и выше вероятность выявления поздней стадии заболевания. Прогрессирование злокачественных опухолей из клеток Сертоли и Лейдига в 60% случаев происходит в течение первого года после постановки диагноза.

Рабдомиосаркома

Код по МКБ-10 — C52-C53.

РМС — самая частая опухоль мягких тканей у детей, составляет 45–60% опухолей мягких тканей и 5–10% солидных опухолей в этом возрасте. РМС делится на эмбриональную (в том числе ботриоидный вариант), альвеолярную и плеоморфную. Эмбриональная РМС встречается у детей младшего возраста, альвеолярная характерна для детей старшего возраста и молодых взрослых, плеоморфная чаще поражает лиц старшего возраста.

У девочек эмбриональная РМС (в том числе ботриоидная) локализуется во влагалище и на шейке матки. Поражение вульвы и тела матки встречается реже.

Клиническая картина. У девочек до 3 лет РМС чаще локализуется во влагалище, реже на вульве. У подростков обычно поражается шейка матки. Средний возраст больных РМС влагалища составляет 1,8 года, РМС тела и шейки матки — 14 лет. РМС влагалища у детей встречается приблизительно в 3 раза чаще, чем РМС тела и шейки матки. При РМС половых органов у лиц старше 16 лет в 73% случаев выявляют эмбриональную РМС, наиболее частая локализация опухоли — шейка матки.

Клинически РМС половых органов у девочек выглядит как гроздевидный полип или мелкие папилломатозные разрастания, инфильтрирующие стенку влагалища или шейку матки. Характер роста опухоли определяет прогноз.

При экзофитных опухолях 10-летняя общая выживаемость составляет 92%, при эндофитных — только 68%. В целом, результаты лечения РМС у детей лучше, чем у взрослых. У взрослых 5-летняя общая выживаемость составляет только 29%.

Определение стадии и прогноза

Таблица 20.3. Классификация рабдомиосаркомы по системе TNM, предложенная детскими онкологами

T	Первичная опухоль
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ограничена анатомической областью, в которой она возникла
T1a	Размеры опухоли ≤ 5 см
T1b	Размеры опухоли > 5 см
T2	Опухоль распространяется на соседние органы или ткани
T2a	Размеры опухоли ≤ 5 см
T2b	Размеры опухоли > 5 см
N	Регионарные лимфоузлы
Nx	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов
N0	Метастазов в регионарных лимфоузлах нет
N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
M	Отдаленные метастазы
Mx	Недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы

Проведено несколько кооперированных исследований, посвященных разработке классификаций для определения стадий РМС у детей и оценки прогноза заболевания (IRS-I, II, III, IV, V — Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, the Children's Oncology Group). Уже в первых исследованиях было показано, что результаты лечения в значительной мере зависят от гистологического типа и локализации опухоли. На основании результатов этих исследований предложена классификация стадий РМС, учитывающая локализацию опухоли (табл. 20.4).

Определение стадии с учетом локализации РМС имеет много недостатков. Анализ результатов лечения РМС I стадии продемонстрировал существенные различия 5-летней общей выживаемости в зависимости от поражения лимфоузлов (65% при наличии метастазов и 92% в отсутствие метастазов). Результаты лечения РМС I стадии с метастазами в лимфоузлах совпадают с результатами лечения больных РМС III стадии.

Для учета фактора распространенности опухоли предложено делить больных РМС каждой стадии на группы в зависимости от радикальности хирургического вмешательства. Радикальное удаление опухоли — важный прогностический фактор, определяющий риск прогрессирования (табл. 20.5).

Таблица 20.4. Определение стадии рабдомиосаркомы до лечения и ее соответствие стадиям по системе TNM

Стадия	Локализация	T	N	M
I	Орбита, голова и шея (за исключением параменингеальных опухолей), мочевые пути и половые органы (за исключением мочевого пузыря и предстательной железы)	Любая T	Любая N	M0
II	Мочевой пузырь, предстательная железа, конечности, параменингеальные опухоли, туловище, забрюшинное пространство	Любая T	Nx, N0	M0
III	Мочевой пузырь, предстательная железа, конечности, параменингеальные опухоли, туловище, забрюшинное пространство	Любая T	N1	M0
IV	Любая локализация	Любая T	Любая N	M1

Таблица 20.5. Распределение больных рабдомиосаркомой на группы в зависимости от радикальности хирургического вмешательства

Группа	Радикальность оперативного вмешательства
I	Локализованная опухоль, удалена полностью
II	Опухоль с регионарным распространением
a	Опухоль удалена, при гистологическом исследовании выявлены микроскопические признаки нерадикальности операции
b	Опухоль удалена с пораженными лимфоузлами, при гистологическом исследовании микроскопических признаков нерадикальности операции нет
c	Опухоль удалена с пораженными лимфоузлами, при гистологическом исследовании выявлены микроскопические признаки нерадикальности операции
III	Макроскопические признаки нерадикальности операции
IV	На момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы

Благоприятными прогностическими факторами при РМС являются отсутствие метастазов на момент постановки диагноза, первичное поражение орбиты, головы и шеи (за исключением параменингеальных опухолей), мочевых путей и половых органов (за исключением мочевого пузыря и предстательной железы), радикальное вмешательство, эмбриональная (ботриоидная) РМС, размер опухоли ≤ 5см, возраст больного на момент постановки диагноза менее 10 лет. Эмбриональная РМС, поражающая чаще всего половые органы у девочек, в отсутствие диссеминации имеет низкий и промежуточный риск прогрессирования (табл. 20.6).

В группе низкого риска А 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость определяется возрастом больных: 92 и 97% у детей до 10 лет и 82 и 94% у детей старше 10 лет соответственно. В группе низкого риска В большое значение имеют размеры опухоли: 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость при опухолях до 5 см составляет 100 и 100%, при опухолях более 5 см — 77 и 93% соответственно. В группе промежуточного риска при опухолях T_2 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в возрасте 1–9 лет составляет 75%, в возрасте до 1-го года или старше 10 лет — 56%. Протоколы современных исследований включают определение риска прогрессирования РМС и позволяют исключить необоснованное применение ЛТ.

Таблица 20.6. Оценка риска прогрессирования эмбриональной рабдомиосаркомы

Риск	Характеристики
Низкий	
A	I стадия, группы I и IIa II стадия, группа I РМС орбиты, группа III
B	I стадия, группы IIb, IIc, III II стадия, группа II III стадия, группы I и II
Промежуточной	II стадия, группа III III стадия, группа III

При изучении клеток РМС разных типов установлено, что в клетках опухолей с агрессивным течением достоверно чаще выявляют мутацию гена p53. Неблагоприятным прогностическим фактором является также диплоидность опухолевых клеток. Прогностическое значение имеет также определение тромбоцитарного и инсулиноподобного факторов роста. Повышение их уровней свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Лечение

Хирургическое лечение. Исторически первым методом лечения РМС половых органов у девочек стало хирургическое лечение. Оно, как правило, заключалось в экстирпации матки с влагалищем. Неудовлетворительные результаты лечения привели к тому, что при РМС влагалища и шейки матки стали выполнять экзентерацию малого таза. Однако анализ отдаленных результатов лечения показал, что у 76% больных после этого вмешательства имелось 2–3 тяжелых послеоперационных осложнения. Ранние осложнения были представлены, в основном, восходящей инфекцией мочевых путей с формированием свищей и абсцессов, поздние — гидронефрозом, кишечной непроходимостью, рецидивирующим пиелонефритом, свищами, стенозом мочеточников. Реже отмечались длительная паралитическая кишечная непроходимость, гематурия, хроническая диарея. Было показано, что хирургическое лечение в таком объеме эффективно, только если оно выполнено в первые 6 мес. после выявления РМС. Тяжелые послеоперационные осложнения и необходимость сложных реконструктивных вмешательств заставили отказаться от экзентерации малого таза при РМС. Сейчас их выполняют только при непрерывно рецидивирующих на фоне органосохраняющего лечения опухолях.

Медикаментозное лечение. Позже были предприняты попытки органосохраняющего лечения РМС. Такая тактика оказалась эффективной. ХТ в режиме VAC (винкристин, дактиномицин и циклофосфамид) с последующим органосохраняющим хирургическим лечением позволила добиться 3-летней общей выживаемости 70%, которая оказалась сопоставимой с 3-летней общей выживаемостью радикально оперированных больных (78%). Однако

результаты 3-летней безрецидивной выживаемости оказались хуже (52 и 70% соответственно).

Лучевая терапия. Для снижения риска рецидивов при РМС половых органов к ХТ была добавлена ЛТ. Это позволило значительно улучшить результаты лечения больных с остаточной опухолью: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 62%. Частота экстирпаций матки и влагалища при РМС половых органов снизилась с 48 до 22%, а частота проведения ЛТ повысилась с 23 до 45%.

Известно, что ЛТ по поводу опухолей половых органов нередко вызывает тяжелые осложнения, к которым относятся лучевая кастрация и стеноз влагалища, т. е. попытка сохранить орган в этом случае приводит к частичной или полной потере его функции. В связи с этим разработаны показания к ЛТ при РМС шейки матки и влагалища. ЛТ показана при нерадикальном удалении опухоли, опухолях размером > 5 см, альвеолярной или недифференцированной РМС, рецидиве опухоли после лечения. При эмбриональной РМС I стадии и радикальном удалении опухоли после ХТ ЛТ не проводят. Если после индукционной ХТ по поводу местнораспространенной РМС при биопсии выявлена остаточная микроскопическая опухоль, ЛТ необходима, однако СОД может быть уменьшена до 40 Гр. При альвеолярной или недифференцированной РМС ЛТ повышает общую 10-летнюю выживаемость с 52 до 82%. То же можно сказать о РМС поздних стадий.

Для снижения риска осложнений и улучшения результатов лечения проведено исследование гиперфракционирования при РМС у детей. Однако оказалось, оно не улучшает результаты лечения.

Другим направлением стало применение брахитерапии у детей. Сообщалось об успешном применении этого метода у детей с РМС, опухолью желточного мешка, злокачественной мезенхимомой разных локализаций. Анализ результатов органосохраняющего лечения различных злокачественных опухолей половых органов у детей и подростков с применением брахитерапии доказал ее эффективность. При РМС влагалища и шейки матки у детей применяется ^{192}Ir. СОД составляет 60–75 Гр.

Прогноз. Органосохраняющее лечение маленьких пациенток с РМС половых органов без метастазов имеет хорошие результаты: 85% детей живы в сроки от 1,5 до 6 лет после лечения. Пятилетняя общая выживаемость составляет 82%. Для сравнения эмбриональной РМС с метастазами 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляют 40 и 47% соответственно.

Качество жизни больных. В настоящее время уделяется огромное внимание вопросам качества жизни лиц, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований в детстве. Важнейшими являются проблемы правильного развития вторичных половых признаков, а также фертильности. При обследовании 750 детей, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, установлено, что у большинства девочек ХТ не повлияла на фертильность. Однако у них повышен риск преждевременной менопаузы, что требует своевременной гормональной коррекции. Через 9 мес. после лечения

у большинства пациенток восстанавливается менструальный цикл. Репродуктивная функция у женщин, получавших лечение по поводу злокачественных герминогенных опухолей яичников, не страдает. Частота пороков развития у детей несколько выше, чем в общей популяции, однако различий по этому показателю между пациентками, получавшими и не получавшими ХТ, нет. У 76% пациенток была, по крайней мере, одна беременность. Данных об отрицательном или избирательном влиянии отдельных противоопухолевых средств на фертильность нет. Установлено, что после ЛТ повышен риск рождения маловесных детей (< 2 500 г).

Имеются наблюдения рождения детей пациентками с дисгенезией гонад 46,XY, получавших лечение в детском возрасте. У одной из них беременность после экстракорпорального оплодотворения донорской яйцеклетки завершилась рождением двойни.

У детей с РМС половых органов, получавших брахитерапию, в последующем отмечается правильное половое развитие. Менархе у большинства больных наступает самостоятельно, формируется нормальный менструальный цикл. Имеются сведения о рождении детей у женщин, перенесших лечение по поводу РМС половых органов в детстве.

Глава 21 Герминогенные опухоли крестцово-копчиковой области

Код по МКБ-10 — С49.5.

Герминогенные опухоли состоят из примодальных зародышевых половых (герминогенных) клеток или из эмбриональных соматических клеток, локализуются в гонадах или экстрагонадно: в крестцово-копчиковой области, забрюшинной клетчатке, переднем средостении, пинеальной области, шее, описаны также случаи локализации в желудке, влагалище, вульве, матке, печени, почке.

Эпидемиология. Герминогенные опухоли составляют 3% всех злокачественных опухолей у детей. Частота их в популяции 4–6 на 1 млн детского населения, однако установить истинную частоту герминогенных оухолей трудно, так как доброкачественные опухоли не регистрируются в регистрах. Герминогенные опухоли крестцово-копчиковой локализации составляют 40% всех герминогенных опухолей у детей младшего возраста и 70% всех экстрагонадных поражений. Установлены два возрастных пика заболеваемости экстрагонадными герминогенными опухолями: до 3 лет и после 12 лет. Ранний пик отражает преобладание крестцово-копчиковых опухолей.

По данным C.R. Pincerton, L.P. Dehner (1998 г.), частота крестцово-копчиковых тератом составляет 41% (зрелая тератома — 65%, чаще у новорожденных; незрелая тератома — 5%, опухоль желточного мешка — 30%).

По оценкам других авторов, первичная локализация герминогенных опухолей крестцово-копчиковой локализации у пациентов до 15 лет составляет 27%. Девочки болеют в 2–4 раза чаще мальчиков, особенно в возрасте до 3 лет, соотношение мальчиков и девочек 1 : 7 соответственно.

Классификация. В основу большинства современных классификаций герминогенных опухолей положен гистогенетический принцип происхождения опухолей из примодальных плюрипотентных герминогенных клеток. Модифицированная классификация предложена C.R. Pincerton, L.P. Dehner, V.V. Joshi, A. Barret и J.R. Mann и др. (1996 г.):

1. Опухоль желточного мешка.
2. Герминома:
   а) внутритубулярная герминоклеточная неоплазия (герминома *in situ*);
   б) инвазивная (семинома, дисгерминома).
3. Эмбриональный рак.
4. Хориокарцинома.
5. Полиэмбриома.
6. Тератома:
   а) зрелая;
   б) незрелая;
   в) смешанного строения (зрелая или незрелая тератома в сочетании с компонентами 1–4-й групп).

Чаще всего при данной локализации у новорожденных детей встречается зрелая тератома. Из злокачественных опухолей преобладают опухоли смешанного строения, опухоли желточного мешка или эндодермального синуса и незрелые тератомы.

Клиническая классификация крестцово-копчиковых герминогенных опухолей:

- I стадия — опухоль локализуется только в одном органе и может быть радикально удалена;
- II стадия — опухоль распространяется на близлежащие ткани, но может быть удалена;
- III стадия — опухоль распространяется на близлежащие ткани, не может быть полностью удалена;
- IV стадия — наличие метастазов.

В зависимости от локализации различают четыре типа крестцово-копчиковых тератом:

1) постсакральные;
2) постсакральные и пресакральные с преобладанием постсакрального компонента;
3) асимметричные «гантелеобразные» опухоли с преобладанием постсакрального компонента;
4) полностью внутритазовые.

Этиология, патогенез и морфология. Плюрипотентные клетки, являющиеся источником герминогенных опухолей, могут долгое время оставаться недифференцированными или начинают дифференцироваться в сторону экстраэмбриональных структур — желточного мешка или трофобласта. В зависимости от того, какие развивающиеся структуры напоминают по своему морфологическому строению герминогенных опухолей, формируется название опухоли.

R.A. Willis (1967 г.) назвал тератомой опухоль, состоящую из множества тканей, чужеродных тем, которые встречаются в этой локализации. Позднее F. Gonzalez-Crussi (1978 г.) дал следующее определение: «Тератома — опухоль, развивающаяся из плюрипотентных клеток и построенная из различных тканей, не свойственных данному органу или анатомическому месту, где она локализуется». В этих определениях не подчеркивается, какое количество зародышевых слоев необходимо для того, чтобы отнести опухоль к тератоме. Некоторые, довольно частые, герминогенные опухоли состоят из одного компонента — это так называемые «чистые» опухоли, т. е. построенные из одной клеточной линии. Если в опухоли имеется сочетание тератомы с чистой герминогенной опухолью, говорят о смешанной герминогенной опухоли.

Половые клетки являются производными желточного мешка и определяются у 4-недельного эмбриона в стенке желточного мешка. Они мигрируют по направлению к половому валику и выявляются в герминальном эпителии гонад у 6-недельного эмбриона, в дальнейшем составляют популяцию клеток гонад (яичек и яичников). Наиболее частую экстрагонадную локализацию герминогенных опухолей в крестцово-копчиковой и пинеальной областях, вульве, забрюшинной клетчатке и средостении объясняют отклонением герминогенных клеток в период эмбрионального развития от нормального пути к половому краю, расположенному у эмбриона от шеи до нижней поясничной области вдоль позвоночного столба.

Гистогенез герминогенных опухолей остается противоречивым. Существует несколько теорий возникновения опухолей:

- из плюрипотентных примордиальных зародышевых клеток;
- из желточного мешка;
- из плюрипотентных эмбриональных клеток;
- «плод в плоде».

Генетика. Цитогенетические исследования опухолей и клеточных структур показывают различные характерные находки. Пациенты с герминогенными опухолями чаще имеют нормальный кариотип, однако нередко выявляется поломка в I хромосоме, могут быть дупликации или делеции короткого плеча I хромосомы или изохромосомы 12 (i12), которые являются диагностическим маркером. Хромосомные аномалии в опухоли используются так же, как показатель степени злокачественности и излеченности после проведенной ПХТ.

Эти опухоли нередко сочетаются с различными генетическими аномалиями, такими как атаксия-телеангиэктазия, синдром Klinefelter, характерно со-

четание с врожденными пороками развития аноректальными, мочеполовой системы, позвоночника. Описаны семейные случаи сочетания пресакральных герминогенных опухолей с дефектами крестца и стенозом ануса и аутосомно-доминантным типом наследования.

Биологические и иммуногистохимические маркеры. При опухоли желточного мешка и хориокарциноме, а также при тератомах с компонентами этих опухолей отмечается повышение в крови уровня сывороточных опухолевых маркеров АФП при опухоли желточного мешка и ХГ (b-ХГЧ) при хориокарциноме и всех опухолях с синцитиотрофобластическим компонентом.

Необходимо отметить, что АФП обнаруживается у плода около 15 нед. беременности, у доношенных новорожденных его количество около 50 000 мг/мл. При диагностике эти маркеры могут быть учтены в качестве достоверных диагностических критериев. Имеется прямая корреляция между объемом опухоли и уровнем АФП, ЛДГ или b-ХГЧ. Экспрессия их в опухоли, выявляемая ИГХ-методами, используется также при дифференциальной морфологической диагностике герминогенных опухолей.

Морфологическое строение герминогенных опухолей

Опухоль желточного мешка. Синонимы: опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак инфантильного типа, рак желточного мешка, опухоль Тейлума, инфантильная орхиобластома — злокачественная опухоль из незрелых плюрипотентных клеток с дифференцировкой в структуры, напоминающие экстраэмбриональную мезодерму. Термин «опухоль желточного мешка» был предложен N.J. Brown et al. (1976 г.), поскольку опухоль напоминает по строению желточный мешок на ранних стадиях эмбриогенеза. Термин «опухоль эндодеомального синуса» предложил G. Teilum (1959 г.), так как структура опухоли схожа с эндодермальным синусом мышей.

Это наиболее частая злокачественная «чистая» герминогенная опухоль у детей. Встречается у новорожденных и детей до 10 лет, пик выявляемости — 1–4 года, средний возраст 1,5 года. Описана у мертворожденных. В 10–20% случаев обнаруживается в крестцово-копчиковой области. Опухоль желточного мешка может быть частью смешанных тератом. В смешанных тератомах количество участков опухоли желточного мешка различно: от маленьких до обширных доминирующих полей.

Макроскопически опухоль во всех локализациях практически одинакова. Это образование без капсулы, мягкой консистенции, иногда флюктуирует. На разрезе серовато-белого или серовато-желтого цвета, миксоматозного вида; могут быть очаги некроза, кровоизлияний, кисты со слизеподобным содержимым. Опухоль замещает пораженный орган, прорастает в окружающие ткани. Метастазирует лимфогенно и гематогенно.

Микроскопически опухоль желточного мешка полиморфна. Отмечаются микрокисты, поливезикулярные желточные структуры, папиллярные структуры, солидные структуры, структуры эндодермального синуса (тель-

ца Шиллера—Дюваля в 50–75% случаев), миксоматозные структуры, париетальные структуры, гепатоидные структуры, реже встречаются саркоматозные структуры.

Тератомы. Крестцово-копчиковая тератома — это наиболее частая локализация тератом у детей. Частота составляет 1 : 40 000 детей, в 3 раза чаще встречается при рождении или в возрасте до года. Тератома — опухоль, дифференцирующаяся в направлении трех зародышевых листков (экто-, мезо- и энтодермы). Тератомы делятся на три подтипа: зрелые, незрелые и со злокачественным компонентом.

У новорожденных в 65–75% случаев крестцово-копчиковые тератомы — зрелые, доброкачественные. Частота незрелых тератом колеблется в широких пределах, что обусловлено различной трактовкой понятий «незрелая» или «злокачественная» тератома. По данным F. Gonzalez-Cruss et al. (1978 г.), незрелые тератомы встречаются в 27,5%, злокачественные — в 7,5% случаев; по данным R. Valdisseri и E. Yunis (1981 г.), соответственно в 11,8 и 13,2% случаев; по данным J.L. Grosfeld et al. (1976 г.), злокачественные тератомы составляют 20%. Наиболее характерным компонентом злокачественных крестцово-копчиковых тератом являются структуры опухоли желточного мешка, частота которых увеличивается с возрастом ребенка.

Зрелые тератомы — доброкачественные, высокодифференцированные опухоли. Гистологически может быть зрелая нейроглия, кости, волосы, хрящ, гепатоциты, гладкие и поперечнополосатые мышцы, железистые структуры и т. д. Зрелая тератома подразумевает отсутствие клеточных элементов экстраэмбриональных опухолей или эмбрионального рака.

При очень больших размерах опухоль может вызвать водянку плода, затруднить роды или разорваться, что приводит к массивному кровотечению.

Макроскопически доброкачественные крестцово-копчиковые тератомы обычно крупные, до 15–20 см в диаметре, инкапсулированы, четко отграничены. На разрезе, в основном, кистозно-солидного строения. Кисты содержат серозную жидкость, слизь, сыровидные или хлопьевидные белковые массы, кровянистую жидкость, а также встречаются рудиментарные органы (зубы, волосы и т. д.) и ткани плода. На рентгенограммах в 20–50% случаев определяются очаги обызвествления или зубы. Солидный характер опухоли часто коррелирует со злокачественностью.

Микроскопически в большинстве случаев выявляются хорошо дифференцированные ткани. Основную часть опухоли составляют ткани эктодермального происхождения, включающие глию, сосудистое сплетение, ганглиозные клетки, эпидермис со всеми его производными. Мезодермальный компонент представлен в большинстве случаев жировой, соединительной, реже поперечнополосатой и гладкомышечной тканью, еще реже — тканью почек и сердца. Эндодермальный компонент выражен меньше всего. Обычно это образования, напоминающие кишечную трубку, реже — ткани щитовидной и поджелудочной желез, печени, респираторный тракт. Может определяться практически любая ткань.

В *незрелой тератоме* имеются неполностью дифференцированные (незрелые) соматические структуры, которые воспроизводят процессы органогенеза у эмбрионов. Наиболее характерный компонент — незрелая нейроэктодерма с примитивными медуллобластоподобными клетками, нейробластами и нейробластомоподобными розетками. Эти структуры могут дифференцироваться в зрелую нервную ткань. Однако такие опухоли способны метастазировать, причем в метастазах встречаются структуры и ткани разной степени зрелости, в том числе и такие, которые отсутствуют в первичном новообразовании. Чаще наблюдается диссеминация примитивной нейроэктодермальной ткани, в связи с чем незрелая тератома с преобладанием нейроэпителия рассматривается как потенциально злокачественная. Встречаются незрелые эпителиальные, почечная и печеночная ткани, незрелый хрящ, примитивная мезенхима, рабдомиобласты.

Тератома определяется как злокачественная, если в ней выявлены опухоли желточного мешка, эмбриональный рак, герминомы или хориокарциномы, т. е. когда она, по сути, является смешанной герминогенной опухолью, а также саркоматозные или поля эмбриональных опухолей

Эмбриональный рак — злокачественная герминогенная опухоль из недифференцированных клеток эпителиального типа. Встречается в основном у подростков, является самой частой несеминомной опухолью яичка. Чистый эмбриональный рак встречается редко, гормонально неактивен. Чаще сочетается с тератомой, опухолью желточного мешка, герминомой, в таких случаях говорят о смешанной опухоли.

Макросопически опухоль имеет вид небольшого узла, нечетко отграниченного от ткани пораженного органа. На разрезе серовато-белая, зернистая, с очагами некроза и кровоизлияний. Часто прорастает капсулу, распространяясь в близлежащие ткани. Метастазирует лимфогенно и гематогенно — в легкие, печень.

Микроскопически характерны три типа гистологических структур: солидные, тубуло-железистые и папиллярные.

Полиэмбринома в самостоятельной форме встречается крайне редко, обычно сочетается с другими герминогенными опухолями. Построена из маленьких эмбриоидных телец. Эмбриоидные тельца окружены плотной миксоидной, богато васкуляризированной тканью, которая похожа на экстраэмбриональную мезенхиму, характерную и для опухоли желточного мешка. Выявляется экстраэмбриональный трофобласт, иногда отмечается интерстинальная, париетальная и гепатоидная дифференцировка. Опухоль гормонально активна, отмечается повышение уровня АФП и b-ХГЧ.

Смешанные герминогенные опухоли — опухоли, состоящие из нескольких типов герминогенных опухолей, составляют $^{2}/_{3}$ всех герминогенных опухолей. Наиболее характерны следующие сочетания: эмбриональный рак и тератома; эмбриональный рак, опухоль желточного мешка и тератома; эмбриональный рак, тератома и хориокарцинома; эмбриональный рак, тератома и хориокарцинома; эмбриональный рак, герминома и тератома; тератома и герминома.

Картина зависит от преобладающего гистологического компонента. У 60% больных повышен уровень АФП и у 55% — b-ХГЧ в сыворотке крови. Необходимо отметить, что в метастазах может быть только одна клеточная линия. Смешанные герминогенные опухоли с преобладанием зрелого тератоидного компонента метастазируют реже.

Диагностика при крестцово-копчиковой локализации опухоли включает акушерский анамнез матери, пренатальную диагностику, особенности развития ребенка от рождения до момента обследования, тщательно собранный анамнез заболевания. Клиническое обследование, рентгенологичесокое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, области поражения и регионарных лимфоузлов. Для уточнения локализации и распространенности опухолевого процесса необходимо проведение КТ. В процессе обследования следует обращать внимание на зоны регионарного метастазирования, легкие, печень; а при высоком уровне опухолевых маркеров необходимо исследование головного мозга, костей. Выполняется КТ головного мозга с контрастированием, по показаниям МРТ и РИИ скелета с технецием. Обязательным является определение уровня сывороточных опухолевых маркеров: АФП, b-ХГЧ. В ряде случаев характерно увеличение уровня ЛДГ. При диагностических затруднениях эти маркеры учитываются в качестве достоверных критериев. Определение титра этих маркеров в плазме крови необходимо для мониторинга за течением болезни при проведении лечения и определения радикальности удаления опухоли. Поскольку при данной патологии характерно сочетание с врожденными пороками развития, показана консультация генетика.

Клиническая картина крестцово-копчиковых опухолей разнообразна. Ведущими симптомами у детей с доброкачественными опухолями является наличие патологического образования в области ягодиц и промежности.

При сборе анамнеза отмечено, что травма крестца и промежности ускорила проявление первых симптомов заболевания. При внутритазовом компоненте крестцово-копчиковой опухоли, который может иметь небольшие размеры, кроме потери веса, повышения температуры, анемии, отмечаются осложнения со стороны мочевых органов, прямой кишки, парез нижних конечностей, больше со стороны поражения. При наличии неврологических расстройств больные поступают в тяжелом состоянии, в большинстве случаев с III–IV стадией заболевания.

При осмотре промежности, ягодиц, крестцово-копчикового сочленения обращают на себя внимание наличие асимметричной опухоли, зияние ануса. Кожа над опухолью обычного цвета, имеет сосудистый рисунок. При пальцевом исследовании через прямую кишку можно выявить связь опухоли с соседними органами, сдавление и смещение прямой кишки, ее протяженность, поражения слизистой оболочки прямой кишки.

Дифференциальная диагностика. Проводят с нейробластомой, РМС. Однако при диагностических затруднениях повышение уровня опухолевых

маркеров (АФП и b-ХГЧ) учитывается в качестве достоверных диагностических критериев.

Лечение герминогенных опухолей зависит от морфологического строения опухоли: при зрелых тератомах — хирургическое, при злокачественных герминогенных опухолях всегда комбинированное (хирургическое и медикаментозное).

Показания к госпитализации: подтвержденный диагноз герминогенной опухоли, для проведения ХТ и хирургического лечения.

Немедикаментозное лечение. ЛТ при герминогенных опухолях крестцово-копчиковой области не проводится.

Медикаментозное лечение. При наличии зрелой тератомы ХТ не показана.

Детям со злокачественными герминогенными опухолями проводится 4 курса индукционной ХТ:

- для детей в возрасте до 1-го года по схеме ЕР препаратами этопозид 4 мг/кг 1–5-й дни, цисплатин 0,8 мг/кг 1–5-й дни;
- для детей после года с массой тела до 10 кг по схеме ВЕР (с исползованием блеомицина, однократное введение за курс) с расчетом дозы препаратов на кг: блеомицин 0,4 мг/кг 1 день, этопозид 4 мг/кг 1–5-й дни, цисплатин 0,8 мг/кг 1–5-й дни;
- для детей после года с массой тела более 10 кг по схеме ВЕР на кв. м: блеомицин 10 мг/кв. м 1 день, этопозид 100 мг/кв. м 1–5-й дни, цисплатин 20 мг/кв. м 1–5-й дни.

Необходимым является соблюдение сроков ведения ХТ.

Обязательным является продолжение ХТ как можно в более ранние сроки в послеоперационном периоде. В зависимости от морфологического заключения, стадии заболевания, степени лечебного патоморфоза, уровня АФП проводится еще 2–4 курса ХТ по ранее назначенной схеме.

При резистентности к ХТ опухоли или прогрессировании опухолевого процесса, иногда установленного только по данным повышения титра опухолевых маркеров, необходима своевременная смена схемы ПХТ. Проводится лечение 2-й линей химиопрепаратов (VeIP: винбластин, голоксан, цисплатин; PEI: цисплатин, этопозид, ифосфамид; гемокс: гемзар с оксалиплатином). В многочисленных исследованиях отмечена корреляция между возрастом ребенка и прогнозом. В наблюдениях R.P. Altman et al. (1971 г.) у новорожденных только 7% тератом были злокачественными, в возрасте 1-го года уже 37% и в 2 года — 30%. Приводятся и еще более высокие цифры: 71% злокачественных тератом в возрасте старше 1 мес. и 92% в возрасте старше 2 мес. В связи с этим все авторы подчеркивают необходимость раннего хирургического удаления опухоли сразу после установления диагноза, что при злокачественных тератомах является ошибочным.

Хирургическое лечение. При доброкачественных тератомах единственный метод лечения — хирургический. Опухоль должна быть удалена сразу после выявления с обязательной резекцией копчика.

При злокачественных герминогенных опухолях следующим этапом после индукционной ХТ и нормализации опухолевых маркеров показано хирургическое лечение в объеме удаления опухоли с обязательной резекцией копчика. При сохранении копчика рецидивы наблюдаются в 40% случаев. При метастатическом поражении лимфоузлов показано их удаление. При радикальном хирургическом лечении нормальный уровень АФП устанавливается на 5-е сутки после операции. Если этого не происходит, то можно думать о нерадикально выполненном хирургическом лечении, что значительно ухудшает прогноз, или о наличии метастазов, которые были не диагностированы.

Хирургическое лечение метастазов. Все больные с метастазами в легких, сохраняющихся после ХТ, должны быть оперированы. При исследовании удаленных метастазов необходимо изучение лечебного патоморфоза клеток опухоли. В настоящее время большинство метастазов из легких удаляются торакоскопически.

При сохраняющихся метастазах в печени выполняется термоабляция, атипичная резекция печени.

Сроки лечения II–III стадии до 6–8 мес., при IV стадии — 1 год.

Дальнейшее ведение включает тщательное наблюдение за больным:

- наблюдение у детского онколога;
- клиническое обследование;
- контроль уровня опухолевых маркеров;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, крестцово-копчиковой области, малого таза;
- пальпация через прямую кишку.

На **прогноз** оказывают влияние следующие факторы:

- возраст ребенка к моменту постановки диагноза;
- размеры образования;
- локализация опухоли;
- распространенность опухолевого процесса;
- уровень опухолевых маркеров и их снижение во время лечения и после операции;
- морфологическое строение опухоли;
- радикальность выполненной операции;
- соблюдение сроков и режимов терапии;
- наличие осложнений.

В настоящее время в связи с применением ПХТ выживаемость детей с герминогенными опухолями увеличилась. В наблюдениях C.A. Bethel et al. выживаемость с экстрагонадными опухолями диссеминированной формы составила 47% (1996 г.), а по данным J.R. Mann — 74% (2004 г.).

Ранняя диагностика, динамический контроль опухолевых маркеров, соблюдение сроков и режимов лечения позволяют добиться высоких результатов лечения детей с данной патологией даже при диссеминированных формах заболевания.

Глава 22 Опухоли печени

Эпидемиология. Первичные опухоли печени у детей являются относительно редкой патологией и составляют, по данным различных авторов, от 1 до 4% всех новообразований, встречающихся в детском возрасте. Данная патология характеризуется медленным развитием патологического процесса и отсутствием специфичных для этого заболевания жалоб.

Наиболее частой злокачественной опухолью печени является гепатобластома. В мета-анализе A. Weinberg и M. Fiengold (1983 г.) были представлены 1 256 первичных опухолей печени: гепатобластома составляла 43%; гепатоцеллюлярный рак — 23%; доброкачественные сосудистые опухоли — 13%; мезенхимальные гамартомы — 6%; саркомы — 6%; аденомы — 2%; нодулярная гиперплазия — 2% и другие опухоли — 5%. Редкими опухолями являются рабдоидные опухоли и герминогенные опухоли печени.

Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение в кооперативных исследованиях составляет от 1,5:1 до 2:1.

Гепатобластома имеет уникальное возрастное распределение. Отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й мес. жизни. Гепатобластома бывает и у взрослых, хотя чрезвычайно редко. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

Метастазирует гепатобластома наиболее часто в легкие и кости. Регионарные лимфоузлы печени поражаются чрезвычайно редко.

Заболеваемость опухолями печени увеличилась за последние несколько десятилетий, хотя редкость опухолей печени у детей и их небольшое число требуют осторожности в интерпретации. Недавнее исследование тенденций заболеваемости опухолями у детей с 1992 до 2004 г. продемонстрировало ежегодное увеличение заболеваемости гепатобластомой на 4,3%. Причины увеличения заболеваемости гепатобластомой не известны, но одним из факторов считают увеличение выживаемости недоношенных детей, имеющих больший риск развития гепатобластомы.

Скрининг. Для проведения скрининга первичных злокачественных опухолей печени у детей используют исследование крови на содержание в сыворотке АФП и выполняют УЗИ брюшной полости.

Диагностика. При сборе анамнеза необходимо детально выяснить акушерский анамнез матери, особенности беременности и развития ребенка от рождения до момента обследования. У многих детей за несколько месяцев до обращения к врачу возникает общий опухолевый симптомокомплекс. В ходе расспроса родителей и ребенка (если это возможно) необходимо установить наиболее ранние симптомы (например, обнаружение пальпируемого образования в брюшной полости), обратить внимание на длительность того или иного клинического проявления, его динамику, изменение внешнего вида и поведения ребенка. Особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу, а также обратить внимание на возможность воздействия на родителей неблагоприятных факторов: профессиональных вредностей, облучения матери во время беременности и др. Необходимо помнить о нередком сочетании опухоли с пороками развития, которые своей манифестацией могут «скрывать» новообразование.

Физикальное обследование. Полный клинический осмотр с измерением росто-весовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности. У детей с большими опухолями печени можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки.

Лабораторные исследования. С помощью лабораторных методов исследования нередко удается обнаружить неспецифические изменения, которые возникают при злокачественных опухолях печени у детей.

Важным тестом в диагностике и дифференциальной диагностике злокачественных опухолей печени у детей является определение в сыворотке крови эмбрионального АФП. У детей с гепатобластомой, и нередко прочими злокачественными опухолями печени, наблюдается резкое повышение экскреции АФП.

Инструментальные исследования. Лучевые методы исследования являются одними из решающих в клинической диагностике. УЗИ — наиболее часто используемый метод в диагностике объемных образований в проекции живота у детей. КТ или МРТ применяются для установления характера новообразования и определения его стадии. Оба метода позволяют определить распространение опухоли в печени и наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Дополнительными методами клинической диагностики заболевания являются аспирационная или лапароскопическая биопсия с цитологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала. Во всех случаях диагностических исследований, особенно у маленьких детей, необходимо анестезиологическое пособие.

Дифференциальную диагностику проводят с нефробластомой, нейробластомой надпочечника, тератоидными опухолями, доброкачественными и объемными неопухолевыми поражениями печени.

Стадирование. Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая — PRETEXT (Pretreatment Extent of Disease) (табл. 22.1). Изначально эти системы были разработаны для гепатобластомы, затем стали применяться также и при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени.

Таблица 22.1. Североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая системы стадирования

Стадии	Постхирургическая	Дохирургическая (PRETEXT)
I	Нет метастазов, опухоль полностью удалена	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли
II	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны
III	Нет отдаленных метастазов; нерезектабельна или резецирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли
IV	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов

Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое врастание в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов (табл. 22.2). Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время применяется в протоколах SIOP (International Society of Pediatric Oncology), COG (Children's Oncology Group) и JLTG (Japanes Liver Tumor Group).

Для определения распространенности поражения печени после проведения неоадъювантной ХТ предложена классификация POSTTEXT. Критерии аналогичны системе PRETEXT.

Пример формулирования диагноза. Гепатобластома PRETEXT III (T_3 N_0 M_0, III ст.), состояние после неоадъювантной ПХТ. После проведенного хирургического этапа лечения сформулирован окончательный клинический диагноз с учетом морфологического заключения. Например: гепатобластома,

Таблица 22.2. Дополнительные критерии PRETEXT (2005)

Категория	Критерии
C (хвостатая доля)	C1 — есть поражение; C0 — нет поражения
E (внепеченочное интраабдоминальное)	E0 — нет поражения; E1 — врастание в органы или диафрагму; E2 — перитонеальные узлы поражение; Добавляется «a», есть асцит (например: E0a)
F (фокальность)	F0 — солитарная опухоль F1 — 2 и более опухоли
H (разрыв или внутрибрюшное кровотечение)	H1 — внутрибрюшное кровотечение (разрыв опухоли); H0 — нет кровотечения (нет разрыва)
M (отдаленные метастазы)	M0 — нет метастазов; M1 — любые метастазы (исключчение E и N); Добавляется «a» для определения локализации мишени
N (поражение лимфоузлов)	N0 — нет метастазов; N1 — только абдоминальные; N2 — внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
P (вовлечение воротной вены)	P0 — нет вовлеченоости; P1 — только правая или левая ветви; P2 — основной ствол; Добавляется «a», есть внутрисосудистое поражение (например, P1a)
V (Нижняя полая вена и/или печеночные вены)	V0 — нет вовлеченоости; V1 — вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения; V2 — вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения; V3 — вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение; Добавляется «a», есть внутрисосудистое поражение (например, V3a)

эпителиальный вариант PRETEXT III (T_3 N_0 M, III ст.), состояние после комбинированного лечения.

Лечение. При лечении детей с гепатобластомой используют два метода: хирургический и лекарственный. В большинстве случаев комбинируют эти два метода. Пациенты с гепатобластомой фетального гистологического варианта не нуждаются в дополнительной ХТ.

Стратегия лечения пациентов с гепатобластомой риск-адаптивная и проводится в соответствии с группами риска.

В протоколах SIOP пациентов с гепатобластомой стратифицируют на две группы риска: стандартный и высокий. В стандартный риск входят пациенты с поражением максимум трех секторов печени и максимальным объемом резекции (гемигепатэктомия). К высокому риску относят пациентов с PRETEXT IV и/или с метастазами в легкие, или с внутриабдоминальной инвазией в соседние структуры и органы, или разрывом опухоли, или уровнем АФП < 100 нг/мл.

Накопление знаний об особенностях гепатобластомы и появление результатов лечения большой когорты пациентов позволило более дифференцированно подходить к терапии исходя из прогностических критериев, стратифицировать больных на большее количество групп риска, что позволило в конечном итоге уменьшить количество курсов ПХТ, а значит и снизить ее токсичность. Так, в программе COG (AHEP0731) лечения пациентов с гепато-

бластомой выделяют 4 группы риска: очень низкий, низкий, промежуточный и высокий. Факторы разделения на группы риска:

- распространенность опухоли по PRETEXT;
- морфология опухоли (фетальный, недифференцированный мелкоклеточный вариант);
- уровень АФП < 100 нг/мл.

Критерии стратификации пациентов на группы риска в протоколе COG (AHEP0731)

Очень низкий риск:

- фетальный вариант PRETEXT I;
- уровень АФП > 100 нг/мл.

Низкий риск:

- уровень АФП > 100 нг/мл;
- опухоли PRETEXT I и II;
- без мелкоклеточного недифференцированного варианта гепатобластомы (фетальный тип).

Промежуточный риск:

- нерезектабельная или сомнительно резектабельная опухоль (PRETEXT III);
- резектабельная опухоль (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом;
- нет метастазов;
- АФП > 100 нг/мл.

Высокий риск:

- все пациенты с метастазами гепатобластомы;
- все пациенты с уровнем АФП < 100 нг/мл вне зависимости от PRETEXT;
- все пациенты с PRETEXT IV.

Медикаментозное лечение. Основной метод лечения большинства больных злокачественными опухолями печени у детей — ХТ. Наиболее эффективны при лечении гепатобластомы карбоплатин, доксорубицин, цисплатин, винкристин, иринотекан. Лекарственное лечение проводят в режимах с различным сочетанием указанных химиопрепаратов. Дозы ХТ для детей < 365 дней или весом ≤ 12 кг рассчитываются как мг/кг.

В НИИ ДОГ применяется адаптированная программа лечения детей с гепатобластомой SIOPEL 2 (Childhood Liver Tumor Study Group of SIOP) высокого риска. Количество курсов ХТ зависит от группы риска по COG (4 группы риска).

Схема химиотерапии. Режим DDP/DOXO/CARBO:

1) карбоплатин 100 мг/м² или 18 мг/кг внутривенно с 1-го по 5-й дни;
2) доксорубицин 30 мг/м² или 1 мг/кг внутривенно в 1-й и 2-й дни;
3) цисплатин 40 мг/м² или 1,6 мг/кг внутривенно в 15-й и 16-й дни.

Хирургическое лечение. В настоящее время, несмотря на высокую чувствительность опухоли к ХТ, необходимо планировать **только радикальное хирургическое вмешательство** с желательным выполнением лимфодиссекции в области гепато-дуоденальной связки и общей печеночной артерии. Отрадно, что прогрессирование заболевания после радикально выполненной операции происходит редко. По данным SIOPEL из 757 оперированных детей рецидив заболевания развился только у 56 (7,4%). Если операция выполнена нерадикально, то прогноз у таких пациентов неблагоприятный, перспектив на излечение чрезвычайно мало.

В настоящее время отмечается тенденция к выполнению хирургического вмешательства после неоадъювантной ПХТ.

Пациенты PRETEXT I и POSTEXT I/II могут быть оперированы эндохирургически. При PRETEXT I выполняется атипичная резекция печени. Лимфоузлы гепатодуоденальной связки и сосудов чревного ствола берутся на исследование при их увеличении и подозрении на метастатическое поражение. При POSTEXT II выполняется гемигепатэктомия. При использовании эндоскопической технологии производится фиссуральная резекция, при открытом вмешательстве — анатомическая резекция на основании сегментарной анатомии Couinaud. Лимфоузлы берутся на исследование при подозрении на их поражение. При открытом вмешательстве лимфодиссекция гепатодуоденальной связки и по ходу общей печеночной артерии необходима как с диагностической целью, так и входит в методику операции. При POSTEXT III выполняется гемигепатэктомия или трисегментэктомия, в зависимости от распространенности процесса: без или с SI (первым сегментом печени).

Вопрос о возможности выполнения атипичных резекций остается открытым. На основании нашего 20-летнего опыта мы считаем, что при правильном планировании малоинвазивного вмешательства и использовании современных средств гемостаза такие операции возможны. На этой основе мы развиваем эндохирургию.

Для обеспечения радикальности операции менее чем у 5% детей с гепатобластомой возникает необходимость выполнять расширенные резекции печени, т. е. с оставлением 2–3 сегментов (20–25% объема печени), или ее трансплантацию. Полная регенерация наступает в течение 3 мес. вне зависимости от режимов предоперационной ХТ. В литературе имеется информация о расширенных резекциях печени с резекцией и реконструкцией трех печеночных, портальной вен и нижней полой вены.

При планировании расширенных резекций или решения вопроса трансплантации печени ребенок должен быть консультирован за два предоперационных курса ПХТ специалистами по проведению трансплантации печени. Если встает вопрос о родственном донорстве, то обследуется кто-либо из родителей, при трупном — ребенок должен быть внесен в лист ожидания.

Показания к консультации других специалистов. В план проведения диагностических мероприятий у детей с диагнозом «злокачественная опухоль печени» необходимо включить консультацию невролога, кардиоло-

га, генетика, гастроэнтеролога, гепатолога и по показаниям других специалистов.

Примерные сроки нетрудоспособности. Сроки лечения в среднем составляют от 4 до 8 мес., что зависит от возраста ребенка, стадии заболевания и гистологического варианта опухоли.

Информация для пациента. Родители ребенка должны быть проинформированы о заболевании, методах диагностики и вариантах лечения, их продолжительности, побочных эффектах, ранних и поздних осложнениях, необходимости наблюдения онкологом и педиатром после окончания лечения; получить рекомендации по необходимым обследованиям, их периодичности и по образу жизни.

Выживаемость. При I стадии гепатобластомы выживаемость составляет 98–99%, при II — 85–95%, при III —– 70–85%, при IV стадии — не более 60%.

Дальнейшее ведение. Диспансерное наблюдение в специализированной детской поликлинике до достижения 18-летнего возраста.

Глава 23 Доброкачественные опухоли

Сосудистые опухоли

Гемангиома

Код по МКБ-10 — D18(0).

Эпидемиология. Гемангиома встречается у 1–2% детей, в 75% случаев имеется уже при рождении и встречается у 3–8% новорожденных. У девочек появляется в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков. Составляет 50% среди прочих опухолей мягких тканей у детей.

Морфологическая классификация: капиллярная; кавернозная; смешанная.

По виду и течению

Тип 1 — «пятна» новорожденных (*neonatal staining*).

Тип 2 — внутрикожные капиллярные гемангиомы:

- «лососевое» пятно (*salmon patch*);
- винное пятно;
- паукообразная ангиома.

Тип 3 — ювенильные гемангиомы:

- «клубничное» пятно (*strawberry*);
- «клубничная» (*strawberry*) капиллярная гемангиома;
- капиллярная кавернозная гемангиома.

Тип 4 — артериовенозные фистулы:
- артериальная гемангиома;
- гемангиоматозный гигантизм.

Тип 5 — варикозная ангиома (рацемозная аневризма).

Клиническая картина

Общие признаки:
- узел или бляшка ярко-красного цвета диаметром от 0,1 мм до нескольких сантиметров;
- локализация: голова-шея (75%), тело, конечности, внутренние органы (ЦНС, паренхиматозные органы, ЖКТ);
- появляются в течение первых недель-месяцев с момента рождения;
- в течение первого полугодия жизни обычно характеризуются быстрым ростом;
- появление участков белесовато-серого цвета — признаки рассасывания.

В зависимости от вида и течения:
- «пятна» новорожденных (*neonatal staining*): локализуются в нижних отделах шеи, на лбу и в области крестца и, как правило, спонтанно исчезают;
- «лососевое» пятно (*salmon patch*): окраска от слабо-розовой до цвета ржавчины; в течение нескольких лет не подвергается изменениям;
- винное пятно: окраска насыщенная, не изменяется в размерах, но со временем на ней могут появляться пятна или наросты кератоза вследствие аномалии кожных нервных окончаний;
- паукообразная ангиома: имеет вид небольшой сосудистой звездочки с радиально расходящимися внутрикожными капиллярами; могут быть множественными; появляются в возрасте 3–4 лет и обычно в течение нескольких лет самостоятельно исчезают;
- ювенильные гемангиомы — врожденные сосудистые аномалии, для которых характерен интенсивный рост в течение первого полугодия жизни с последующим самостоятельным исчезновением в течение нескольких лет;
- «клубничное» пятно: имеется бледный ореол вокруг сосудистой звездочки;
- «клубничная» капиллярная гемангиома: выступает над поверхностью кожи, имеет дольчатое строение, интенсивно красного цвета, четко отграничена, с очень быстрым ростом в течение первого полугодия жизни, легко сдавливается, бледнея при этом; способна к регрессии, но до ее начала могут развиться тяжелые осложнения;
- капиллярно-кавернозная гемангиома: обычно расположена под кожей, но чаще имеет смешанный кожно-подкожный характер;
- врожденные артериовенозные фистулы: имеются множественные диффузные анастомозы с окружающими сосудами; чаще располагаются на голове и шее;

- при гигантских гемангиомах может развиться тромбоцитопения, обусловленная скоплением и гибелью тромбоцитов в сосудистой опухоли (синдром Казабаха—Мерритт).

Осложнения:

- со стороны гемангиом: изъязвления, кровотечение, инфицирование;
- со стороны тканей: некроз (при расположении в критических местах: кончик носа, кончики пальцев, клитор и т. п.);
- со стороны органов: нарушение функции (в том числе окружающих органов и структур), разрыв опухоли и органа с развитием кровотечения.

Диагностика. При ретроспективном анализе родители пациентов обычно отмечают появление гемангиомы в период новорожденности и быстрый рост в течение первых недель жизни.

Физикальное обследование. При осмотре обычно обращают внимание на наличие ярко-красной припухлости в типичных местах, мягкой консистенции. Для определения динамики роста — контурограмма.

Лабораторные и инструментальные исследования. Обязательный минимум для всех пациентов — общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов, биохимический анализ крови, коагулограмма; УЗИ с допплерографией; при диагностике гемангиом внутренних органов — РКТ, МРТ с контрастированием.

Дифференциальная диагностика. Проводится с пигментными невусами, с лимфангиогемангиомами; при подкожном расположении — с лимфангиомами, опухолью мягких тканей; при расположении во внутренних органах — с опухолями ЦНС, средостения, паренхиматозных органов и ЖКТ.

Лечение

- Динамическое наблюдение при отсутствии осложнений и развития функциональных утрат.
- Неосложненные гемангиомы лечатся консервативно.
- Компрессионная терапия (постоянная, с использованием специальной одежды, бандажей и шин) и периодическая пневматическая компрессия.
- Гормональная терапия, основной целью которой является приостановка роста (при обширных гемангиомах, множественных быстрорастущих гемангиомах, синдроме Казабах—Меритт, расположении во внутренних органах и других критических локализациях).
- Склерозирующая терапия (редко).
- Криогенное или СВЧ-криогенное лечение (редко).
- Диатермоэлектрокоагуляция (редко).
- Близкофокусная рентгенотерапия (редко).
- Иссечение (редко).
- Лазерная терапия.
- Эндоваскулярная эмболизация (при артериовенозых шунтах).

Прогноз. В большинстве случаев гемангиом исчезают бесследно, самостоятельно, к 5–7 годам и не требуют проведения лечения.

Лимфангиома

Код по МКБ-10 — D18(1).

Эпидемиология. Возникновение лимфангиом связано с аномальным ростом или с нарушением нормального развития лимфатической системы, поэтому при рождении 50–65% этих образований уже имеются, 80–90% появляются в течение первых 2 лет жизни. Кистозные гигромы встречаются с частотой 1 : 12 000 новорожденных.

Классификация лимфангиом:

- капиллярная (простая, отграниченная);
- кавернозная;
- кистозная (кистозная гигрома);
- лимфангиогемангиома.

Клиническая картина. *Капиллярная:* простые лимфангиомы имеют вид поверхностных, слегка возвышающихся, гладких однородных образований, напоминающих бородавки; размеры небольшие; могут быть единичными или множественными; локализация: чаще в полости рта, язык, реже — гениталии.

Отграниченная: в отличие от простой лимфангиомы имеет глубокий подкожный компонент, состоящий из нескольких полостей; размеры чаще небольшие, но могут распространяться на несколько анатомических областей; могут быть единичными или множественными; локализация: лицо, грудная клетка, конечности. Могут вызывать боли вследствие рецидивирующего инфицирования.

Кавернозная: обычно имеются уже при рождении; могут увеличиваться вследствие инфицирования или повреждения; локализация: язык, щеки, конечности, грудная клетка и забрюшинное пространство; при инфицировании может вызывать развитие макроглоссии, приводящее к нарушению глотания и обструкции дыхательных путей.

Кистозная: характеризуется наличием многокамерных кистозных полостей, разделенных тонкими стенками. Выглядят как большие, мягкие, кистозные образования, вызывающие деформацию той области, где они расположены. Локализация: чаще — задняя поверхность шеи (75%) и подмышечные области (20%), реже — средостение, забрюшинное пространство, полость таза и паховые области.

Диагностика. При ретроспективном анализе родители пациентов обычно отмечают появление первых симптомов в течение первых 2 лет жизни.

Физикальное обследование. При осмотре обычно обращают внимание на наличие припухлости в типичных местах, вызывающей деформации.

Лабораторные и инструментальные исследования. Обязательный минимум для всех пациентов — общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, обзорная рентгенограмма грудной клетки, УЗИ, РКТ, МРТ.

Дифференциальная диагностика. Проводится с гемангиомой, опухолью мягких тканей, опухолями средостения и забрюшинных пространств.

Лечение. Основной метод — одномоментное полное иссечение. Консервативное лечение неэффективно.

Прогноз. Зависит от радикальности выполненной операции.

Опухоли и опухолевидные образования костей

Код по МКБ-10 — D16.

Эпидемиология. Встречается у детей всех возрастов, но чаще в периоды ростовых пиков (преддошкольный [5–7 лет] и ранний подростковый [12–15 лет]). Некоторые из них могут возникать как реакция на травму (которую не всегда можно установить), другие можно отнести к гамартомам, т. е. к истинному разрастанию костной ткани *in situ*. Другие же процессы, менее изученные, считаются доброкачественными с возможным злокачественным перерождением.

Классификация

В зависимости от способности к дифференцировке и продукции костной ткани:

I. Костеобразующие опухоли.
   - А. Доброкачественные.
     - Остеома.
     - Остеоид-остеома и остеобластома.
   - Б. Промежуточные.
     - Агрессивная остеобластома.
   - В. Злокачественные.
     - Остеогенная саркома.

II. Хрящеобразующие опухоли.
   - А. Доброкачественные.
     - Хондрома.
     - Энхондрома.
     - Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз).
     - Хондробластома.
     - Хондромиксоидная фиброма.
   - Б. Злокачественные.
     - Хондросаркома.

III. Гигантоклеточная (остеокластома).

IV. Круглоклеточные опухоли.

- СЮ.
- ПНЭО.
- Злокачественная лимфома кости.

V. Сосудистые опухоли.

VI. Другие соединительнотканные опухоли.

VII. Другие опухоли.

VIII. Опухолеподобные процессы.

- Солитарная костная киста.
- Аневризмальная костная киста.
- Метафизарный костный дефект.
- Эозинофильная гранулема (лангергансоклеточный гистиоцитоз X, ЛКГ).
- Фиброзная дисплазия.
- Коричневая опухоль гиперпаратиреоидизма.
- Гигантоклеточная (репаративная) гранулема.

Остеома

Эпидемиология. У детей встречается крайне редко.

Клиническая картина. Протекает бессимптомно и представляет собой островки склерозированной костной ткани размерами менее 2 см, расположенные в толще губчатой кости или параостально, кнаружи от кортикальной пластинки.

Диагностика. Рентгенография и КТ.

Лечение. Резекция кости в пределах здоровых тканей.

Остеоид-остеома и остеобластома

В Международной гистологической классификации опухолей костей указывается на отсутствие специфических гистологических критериев, позволяющих различать эти новообразования. Остеоид-остеома возникает обычно вблизи от кортикальной пластинки, а остеобластома — в центральной или медуллярной части кости.

Эпидемиология. Встречается с умеренной частотой у детей старше 10 лет, чаще у мальчиков. Обычно проявляется в бедренной или большеберцовой кости, реже — в позвоночнике, плечевой кости или фалангах. Составляют до 15 % среди всех доброкачественных новообразований кости.

Клиническая картина. Кардинальным клиническим симптомом является боль, вначале тупая и усиливающаяся при осевых нагрузках, чаще ночная, успокаивающаяся после приема ацетилсаллициловой кислоты. Через несколько недель или месяцев боль начинает усиливаться и локализоваться, но местные признаки воспаления отсутствуют.

Локализация. Диафиз большеберцовой или бедренной костей, шейка или межмыщелковая область бедра; для остеобластомы характерно поражение позвонков, костей кистей и стоп.

Диагностика. При ретроспективном анализе с момента появления первых симптомов до обращения к врачу проходит от нескольких дней до нескольких месяцев.

Физикальное обследование. При осмотре обычно обращают внимание на наличие припухлости в типичных местах, вызывающей деформации.

Лабораторные и инструментальные исследования. Рентгенологически: костная опухоль малого размера (менее 2 см) с четкими границами и зоной реактивного костеобразования по периферии. Иногда можно выявить кальцификацию остеоида.

Дифференциальная диагностика. Проводится с другими костными опухолями.

Лечение. Только оперативное: опухоль должна быть полностью удалена, чтобы предупредить развитие рецидивов.

Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)

Порок развития, при котором эпифизеальные участки грыжевидно выпячиваются над поверхностью кости и подвергаются при этом энхондральной оссификации. Это приводит к формированию выроста с широким или узким основанием, построенным из губчатой кости и хрящевой «шапочки» различной толщины.

Эпидемиология. Встречается в основном в детском и подростковом возрасте вне зависимости от расы и места проживания.

Клиническая картина. Могут быть единичными или множественными (экзостозная болезнь). У больного может быть обнаружено новообразование или появляется боль из-за сдавления прилежащих тканей и нервных стволов.

Локализация. Может появиться в любой кости, формирующейся на основе хряща, особенно большеберцовой или бедренной ближе к коленному суставу.

Диагностика. Рентгенографические признаки характерны и заключаются в непрерывном переходе костной структуры экзостоза в основную часть кости в типичном месте. Некоторые новообразования имеют ножку. При малейшем подозрении на злокачественную опухоль — биопсия.

Дифференциальный диагноз. Костные саркомы.

Лечение. Резекция кости в пределах здоровых тканей.

Энхондрома

Эпидемиология. Доброкачественное хрящевое новообразование, возникающее преимущественно в подростковом и юношеском возрасте.

Клиническая картина и локализация. Течение бессимптомное, обнаруживают опухоль случайно, чаще всего в фалангах кисти и стопы, реже — в области коленного сустава. При субкортикальном расположении пальпация может быть болезненной. Процессы в костях кистей и стоп доброкачествен-

ные; в длинных трубчатых костях, их диафизах или мембранозных костях могут перейти в злокачественные.

Диагностика. Анамнез отсутствует.

Физикальное обследование. При осмотре обычно обращают внимание на наличие припухлости в типичных местах, вызывающей деформации.

Лабораторные и инструментальные исследования. Рентгенологически представляет собой очаговое центрально расположенное литическое образование с неравномерно выраженной кальцификацией, ограниченное снаружи тонкой, неповрежденной кортикальной пластинкой.

Дифференциальная диагностика. Высокодифференцированная ХС.

Лечение. Вылущивание заведомо доброкачественных новообразований или широкое иссечение подозрительных на злокачественность.

Множественные энхондромы обозначают как **болезнь Олье**, для которой характерно поражение конечностей с развитием их деформации и укорочения.

Другие доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей

Код по МКБ-10 — D21.

Фиброматозы

Неметастазирующие опухолеподобные миофибро-, фибробластические процессы неизвестной этиологии.

Эпидемиология. Большинство фиброматозов встречаются только у детей. Составляют до 20% всех доброкачественных опухолей мягких тканей у детей.

Гистологическая классификация доброкачественных опухолей фиброзной ткани

- Фиброзная гамартома младенцев.
- Солитарный и мультицентрический фиброматозы.
- Обызвествляющая апоневротическая фиброма (редко у детей).
- Фиброматозы шеи.
- Инфантильный миофиброматоз.
- Инфантильный дигитальный фиброматоз.
- Десмоидный фиброматоз (редко у детей).
- Неклассифицируемые фиброматозы (редко у детей).

Фиброзная гамартома младенцев

Эпидемиология. Обнаруживается у детей до 1-го года. В 20% врожденная. Чаще болеют мальчики.

Клиническая картина. Преимущественно одиночное образование с нечеткими границами, находится в коже и подкожно-жировой клетчатке.

Локализация. Подмышечные впадины, проксимальные отделы конечностей, паховая область.

Дифференциальный диагноз. С другими вариантами фиброматозов и инфантильной фибросаркомой.

Лечение. Удаление.

Фиброматоз шеи

Эпидемиология. Чаще поражаются мальчики.

Клиническая картина и локализация. Клинические признаки появляются на 2–4-й нед. жизни: развивается кривошея, на фоне которой выявляется новообразование в нижней (чаще) или в верхней (реже) частях кивательной мышцы, чаще справа. Стадия роста сменяется стабилизацией и последующей регрессией.

Дифференциальный диагноз. Кривошея.

Лечение. Наблюдение.

Инфантильный миофиброматоз (синонимы: врожденный множественный фиброматоз, врожденный генерализованный фиброматоз, агрессивный инфантильный фиброматоз).

Эпидемиология. Чаще всего обнаруживается с рождения или в течение 1-го года жизни. Значительно реже у детей старше 2 лет. Чаще у мальчиков. Солитарная форма — 75%, множественная — 25%.

Клиническая картина и локализация. Одиночные безболезненные узлы размерами 2–5 см в диаметре, могут располагаться в подкожножировой клетчатке, мышцах, редко — в костях и органах. При расположении во внутренних органах клинические проявления зависят от локализации, сдавления прилежащих нервных стволов; при поражении ЖКТ — гипотрофия, гемоколит.

Лечение. Удаление.

Десмоидный фиброматоз (синонимы: инфантильный/ювенильный десмоидоподобный фиброматоз, мышечно-апоневротический фиброматоз, агрессивный фиброматоз).

Неметастазирущее новообразование, локализующееся преимущественно в области головы, шеи, плечевого пояса и брюшной стенки. Имеет склонность к рецидивированию. Характерен также инфильтрирующий рост вдоль фасциальных структур с местным и отдаленным распространением.

Эпидемиология. Встречается в 2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек, в то время как у взрослых бывает значительно чаще у женщин. Средний возраст при постановке диагноза — 10 лет.

Клиническая картина и локализация. Опухолевидное безболезненное образование в типичном месте с медленным ростом.

Лечение. Широкое иссечение, иногда ампутация (при рецидивах).

Прогноз. Вероятность рецидива даже после адекватной операции очень высока. Поэтому целесообразно тщательное наблюдение с РКТ- и МРТ-контролем каждые 2–3 мес.

Доброкачественные новообразования жировой ткани

Код по МКБ-10 — D17.

Липома

Доброкачественная опухоль, развивающаяся в подкожном жировом слое и состоящая из жировой ткани.

Эпидемиология. Распространение повсеместное. Чаще возникают в пожилом возрасте на фоне обменных нарушений, но достаточно часто выявляются в детском возрасте.

Клиническая картина:

- одиночные или множественные узлы мягкой консистенции;
- располагаются обычно на туловище в виде узлов, покрытых кожей нормальной окраски;
- опухоль находится в капсуле, не спаяна с кожей;
- течение их медленное;
- иногда липомы болезненны при ощупывании, сочетаются с невралгическими болями (болезнь Деркума).

Лечение. Только хирургическое.

Липобластома и доброкачественные липобластоматозы

Эпидемиология. Редкие, но характерные для детей опухоли, которые в 88% случаев встречаются в возрасте до 3 лет. Особенно в этой возрастной группе доброкачественную липобластому необходимо дифференцировать от злокачественных миксоидных опухолей или хорошо дифференцированных липосарком.

Клиническая картина. Представлены как изолированные, хорошо очерченные образования (липобластома) или болезненные при пальпации и инфильтративные образования (липобластоматоз), в 70% случаев располагающиеся на конечностях. Вероятно, липобластоматозные образования представляют собой аномальный рост эмбриональных тканей после рождения и состоят из эмбриональных липобластов с различной степенью дифференцировки и плексиформных капилляров в свободной миксоидной строме с отчетливым дольчатым делением адипозной ткани.

Лечение. Местное иссечение может сопровождаться рецидивом, в основном появляющемся в течение 12 мес., однако никогда не наблюдается метастазирования.

Прогноз. Вероятность рецидива даже после адекватной операции очень высока. Поэтому целесообразно тщательное наблюдение с РКТ- и МРТ-контролем 2–3 раза в течение 1-го года после операции.

Меланоформный невус

Код по МКБ-10 — D22.

Невусами называют врожденные или появившиеся во внеутробном периоде (приобретенные) образования различной окраски, в основе развития которых лежат изменения эмбрионального характера. Они содержат невусные клетки; этот признак является основным.

Невусы относят к доброкачественным опухолям кожи, однако в отдельных случаях из невусов могут возникнуть злокачественные опухоли.

Врожденные пигментные невусы обычно медленно растут с ростом организма, и в отдельных случаях к пубертатному возрасту рост их прекращается. Обычно невусы, достигнув определенной величины, в дальнейшем остаются без изменения.

У больных с врожденными невусами относительно редко наблюдается развитие из них злокачественных опухолей; около 90% населения имеют врожденные пигментные и непигментные пятна, однако количество меланом невелико. С другой стороны, невусы, появившиеся во внеутробном периоде, наблюдаются редко, но из них значительно чаще возникают злокачественные опухоли. Этому способствует, в первую очередь, травма, поэтому с целью профилактики необходимо предохранять «родимые пятна» от повреждений.

Рост, воспаление, инфильтрация невуса должны побудить больного обратиться к врачу и привлечь внимание последнего. Имеются указания на роль наследственности и предрасположения к невусам.

Образование невусов на коже сочетается иногда с пороками развития внутренних органов, нервной системы, костей, зубов, общими дистрофиями и эндокринными расстройствами; такие случаи рассматриваются как невоидные синдромы и болезни. У детей невусы и невоидные синдромы являются частым заболеванием. На коже каждого человека имеется до 20–30 изменений невоидного характера.

Невусы подразделяют на бородавчатые, пигментные, органные и системные.

Пигментные невусы у детей развиваются обычно в возрасте 5–10 лет. Они представляют собой пятна или уплотненные образования различной величины и формы бурого, коричневого или черного цвета. Эти образования имеют консистенцию нормальной кожи или несколько уплотнены; возникают в результате отложения пигмента (меланина) и размножения клеток, содержащих пигмент.

Невусные клетки, обнаруживаемые в пигментных невусах, представляют собой круглые образования с большим ядром, имеющие сходство с эпителиоидными, содержат пигмент и располагаются непосредственно под эпидермисом или в соединительной ткани дермы.

Высказываются предположения, что невусные клетки происходят из эпителия или из соединительной ткани. В настоящее время преобладает взгляд о связи невусов с меланоцитами — пигментообразующими клетками базального слоя, имеющими неврогенное происхождение и возникающими из элементов влагалища нервов. Эта точка зрения в некоторой мере объясняет сочетание невусов кожи с пороками развития нервной системы.

Врожденные пигментные невусы встречаются, помимо кожи, в склере и ЦНС. Пигментные невусы имеют различную величину и иногда распространяются на большие участки кожи. Иногда пятна невуса располагаются по ходу нерва (*naevus linearis*). Поверхность невуса может быть гладкой, шероховатой или бородавчатой (*naevus verrucosus*). Нередко на пигментных родимых пятнах наблюдается рост волос (*naevus pilosus*). Волосяной невус может занимать большие участки кожи, которая в подобных случаях значительно пигментирована и покрыта волосами.

Пигментные невусы могут возникать и на слизистой оболочке рта.

Прогноз пигментных невусов различен. В очень редких случаях они могут исчезнуть самопроизвольно. Развитие из них злокачественной меланомы наблюдается редко. Наиболее опасными в смысле перерождения являются гладкие плоские неверрукозные пигментные невусы без волос. Представляют большую опасность пигментные невусы, располагающиеся на нижних конечностях. Малигнизация пигментных невусов происходит чаще в результате их травмирования (порезы, расчесывание, прижигания), а иногда в результате эндокринных факторов (половое созревание).

Признаками злокачественного перерождения пигментных невусов являются увеличение в размерах пигментного пятна, уплотнение и усиление его окраски, а иногда уменьшение пигментации, появление на поверхности плотных узелков.

В большинстве случаев пигментные невусы не требуют вмешательств. Удаление рекомендуется при расположении невусов на местах, подвергающихся постоянному раздражению или с косметической целью, или, безусловно, в случаях начинающейся малигнизации. При подозрении на малигнизацию рекомендуется хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей (отступ 0,5–2,0 см).

Лентиго представляет собой пятно, резко очерченное, плоское или слегка возвышающееся над уровнем окружающей кожи, желто-коричневого или темно-коричневого цвета. Эти пятна могут быть одиночными или рассеянными; чаще наблюдаются на лице в юношеском возрасте. Развитие обычно доброкачественное.

Голубой невус (*naevus cocrulens*) — образование округлых очертаний, слегка возвышающееся над уровнем кожи, величиной с чечевицу или больше, го-

лубого или черного цвета. Консистенция обычно мягкая. Голубые невусы чаще располагаются на лице и верхних конечностях.

Гистологически голубой невус состоит из меланобластов веретенообразной формы с отростками, расположенными группами в средней и нижней частях дермы. Голубые невусы встречаются часто, являются обычно доброкачественными. Вопрос о связи голубого невуса с меланомой спорен. Большинство авторов рассматривают голубые невусы как доброкачественные новообразования, редко переходящие в злокачественные меланомы.

Голубой невус при спокойном течении лечению не подлежит. При появлении признаков малигнизации лечение проводится так же, как при злокачественных меланомах.

Ангиоматозные, или **сосудистые, невусы** часто наблюдаются у детей грудного и более старшего возраста. Хотя происхождение их не выяснено, тем не менее некоторые факты могут указывать на их связь с нервной системой (расположение по ходу нервных стволов, сочетание с болезнью Реклингхаузена и с гемангиомами мозга). Сосудистые невусы, как правило, бывают плоскими.

Плоские сосудистые невусы представляют собой пятна как бы разлитого вина (*naevus flammens, n. vinosus*), располагающиеся на лице или на других участках кожи и слизистых оболочек. Пятна полностью не исчезают при надавливании, а лишь бледнеют при этом; существуют от рождения, не увеличиваясь в дальнейшем. Имеют величину монеты, ладони, иногда занимают половину лица, цвет от бледно-красного до темно-фиолетового. Обычно не возвышаются над поверхностью кожи, но иногда сочетаются с гемангиомой. Врожденные сосудистые невусы самостоятельно никогда не исчезают.

Разновидностью плоского сосудистого невуса является звездчатая гемангиома (*angioma stellatum*), имеющая вид небольшого красного узелка с отходящими от него сосудистыми веточками.

При лечении плоских ограниченных сосудистых невусов применяется криодеструкция, в ряде случаев хирургическое иссечение, а при больших по размерам невусах необходима кожная пластика.

Болезнь Рандю—Ослера — врожденное заболевание, характеризующееся наличием множественных телеангиэктазий и гемангиом на коже и слизистых оболочках. Типичными для этого заболевания являются кровотечения из носа, рта, желудка.

Заболевание начинается в раннем детстве с кровотечений изо рта и носа. В дальнейшем появляются гемангиомы, особенно на слизистой оболочке рта, лице, кистях рук. Гемангиомы могут возникать и во внутренних органах (кишечник, бронхи и др.). Повторные кровотечения изо рта, носа вызывают вторичную анемию.

Лечение сводится к удалению отдельных гемангиом, назначению витаминов С и К, препаратов кальция. При повторных кровотечениях необходимо проведение гемотрансфузий.

Бородавчатый невус (*naevus verrucosus*) представляет собой одиночные или множественные бляшки буроватого цвета, покрытые наслоениями роговых масс. Иногда на поверхности невуса появляются сосочковые разрастания.

Невусы могут развиваться из желез кожи, чаще — из сальных желез. В последних случаях они представляют собой бляшку, состоящую из скопления узелков величиной от булавочной головки до чечевицы, желтого или коричневато-красного цвета. Бляшка локализуется на волосистой части головы, щеках, нередко симметрично. Поверхность бляшки неровная, покрыта бороздками; на ней имеется рост волос, консистенция мягкая. Бляшка напоминает бородавчато-пигментный невус.

При гистологическом исследовании представляет собой скопление увеличенных в размерах сальных желез: имеется папилломатоз, гиперкератоз, рудиментарные волосяные фолликулы, расширение кровеносных сосудов.

В области невуса сальных желез может возникнуть базально-клеточный или (реже) спиноцеллюлярный рак.

Аденома сальных желез (*adenoma sebaceum*) характеризуется симметричными высыпаниями на лице в области щек, носа и подбородка полушаровидных узелков величиной с булавочную головку и больше. Цвет от желтоватого до темно-красного.

Эти высыпания могут быть обнаружены уже при рождении, но чаще они появляются к периоду полового созревания и существуют длительно, не имея склонности к обратному развитию.

Кроме описанных высыпаний, наблюдаются и другие невоидные образования — околоногтевые фибромы.

При сочетании с туберозным склерозом указанное заболевание получило название болезни Прингла—Бурневиля.

Различают несколько типов аденомы сальных желез:

- тип Бальцера, наблюдаются увеличение и гипертрофия сальных желез — белый вариант;
- тип Прингла (с выраженным развитием сосудов) — красная разновидность;
- тип Галлопо—Лереда с преобладанием фиброзной ткани плотной консистенции.

В качестве лечебных мероприятий применяются диатермо-коагуляция, электролиз или замораживание снегом угольной кислоты.

Цилиндрома (опухоль Шпиглера) — невоидное образование, характеризующееся множественными круглыми плотными опухолями от булавочной головки до нескольких сантиметров в диаметре, располагающимися группами. Частая локализация цилиндромы — волосистая часть головы, нос, щеки, подбородок. Возникает в детском возрасте, чаще до 10 лет, обладает медленным ростом.

Цилиндрома может подвергаться слизистому и гиалиновому перерождению.

Нейрофиброматоз, нейриноматоз — болезнь Реклингхаузена, описанная им в 1882 г. Это заболевание характеризуется в основном наличием пигментных пятен, опухолей кожи и нервных стволов.

Его этиология и патогенез до настоящего времени остаются невыясненными. Высказываются мнения в пользу эндокринной теории происхождения. Большинство же авторов придерживаются дизонтогенетической теории, рассматривающей развитие нейрофиброматоза как результата врожденного поражения общего для кожи и нервной системы зародышевого листка — эктодермы. Травма может играть роль стимулирующего фактора, оказывающего раздражающее действие на эмбриональные клетки — невроциты. Нейрофибромы развиваются из незрелых шванновских (леммоцитов) или эндоневральных клеток мезодермального происхождения. Ряд авторов считает, что нейрофиброматоз следует отнести к невусам.

Возможность наследственной передачи заболевания и семейный нейрофиброматоз, наблюдаемый иногда в трех и более поколениях, также в известной степени говорят в пользу порока развития экто- и мезодермы.

Пигментные пятна кожи возникают в результате скопления меланина в базальном слое эпидермиса. Они обнаруживаются при рождении или появляются позднее и могут быть единственным признаком этого заболевания. Пятна имеют различный вид: мелкие, рассеянные, напоминающие веснушки, более крупные типа пигментных невусов и более обширные пигментации. Цвет их обычно коричневый разных оттенков, от желтовато-коричневого до темно-коричневого; обширные пятна, захватывающие значительные участки кожи, имеют цвет кофе с молоком. По мере роста организма число пятен увеличивается; в пожилом возрасте оно может уменьшаться.

Обычной локализацией этих пятен является кожа туловища, лица и шеи.

Опухоли кожи представляют собой полушаровидные узлы размером от горошины до куриного яйца и больше, мягкой консистенции. Располагаются на различных участках в разном количестве (от десятков до нескольких сотен), имеют цвет нормальной кожи, желтоватый или коричневатый.

В начале возникновения они едва возвышаются над поверхностью кожи, затем выступают больше, напоминая грыжу, так как при надавливании на них они как бы вправляются в кожу. В дальнейшем опухоли напоминают мягкую фиброму и нередко расположены на ножке. Наряду с описанными мягкими кожными опухолями наблюдаются и более глубокие плотные новообразования, расположенные в подкожном жировом слое.

Одной из разновидностей нейрофиброматоза является своеобразный элифантиазис в виде избытка кожи наподобие складки, свешивающейся вниз, в толще которой прощупываются утолщенные, как шнуры, нервы (*cutis laxa*).

Опухоли могут возникать в полости рта: на языке, деснах, глотке. В редких случаях при прощупывании опухоли наблюдается легкая болезненность.

При их гистологическом исследовании отмечаются значительное развитие соединительной ткани, разрастание соединительной оболочки нервов, многочисленные звездчатые и веретенообразные клетки, фрагменты амиелиновых нервов.

Описаны случаи злокачественного перерождения этих опухолей. В 12–16% случаев нейрофиброматоз может перерождаться в саркому; это наблюда-

ется чаще и при глубоко расположенных опухолях; кожные опухоли перерождаются редко.

У больных нейрофиброматозом выявляются опухоли периферических нервных стволов в виде веретенообразных утолщений подкожных нервов предплечий, боковых поверхностей туловища, шеи, бедер. Эти поражения могут протекать безболезненно, однако в отдельных случаях в области разветвления нервов наблюдаются парестезии, анестезия, гиперестезия. Ощупывание опухолей слегка болезненно. При нейрофиброматозе нередко могут иметь место явления физического и психического недоразвития: больные невысокого роста, со слаборазвитой мускулатурой, инфантильны; иногда при этом отмечаются сопутствующие врожденные дефекты (асимметрия лица, гипертрихоз, *spina bifida*, синдактилия и др.). Со стороны психики наблюдаются снижение интеллекта, вялость, апатия, расстройство речи, заикание.

Нейрофиброматоз может сочетаться с сосудистыми невусами, аномалиями внутренних органов, зубов, аденомой сальных желез Прингла; иногда имеются фибромы, глиомы.

Помимо выраженных форм нейрофиброматоза, нередко обнаруживаются стертые формы, когда выражен лишь один признак этого заболевания. У детей в этих случаях чаще наблюдаются только пигментные пятна.

Нейрофиброматоз возникает в раннем детстве, обладает длительным доброкачественным течением; очень редко отмечается регресс одного из основных признаков этого заболевания.

Дифференциальный диагноз проводится с болезнью Деркума, распространенным цистоцеркозом, фибромами, пигментными невусами.

Ввиду большого количества опухолей при нейрофиброматозе удаление их хирургическим путем затруднено. Иссечение опухолей производится при злокачественном их перерождении или по косметическим соображениям, а также при давлении опухоли на ближайшие органы и ткани.

Имеются данные о благоприятном действии впрыскиваний фибролизина в ткань опухоли.

Пигментная ксеродерма — редко встречающееся заболевание, описанное впервые в 1870 г. Капози. Развивается в первые годы жизни и в дальнейшем может переродиться в злокачественное новообразование. Заболевание нередко наблюдается у членов одной семьи.

В патогенезе пигментной ксеродермы имеет значение врожденная повышенная чувствительность к солнечным лучам.

Высыпания появляются на открытых участках кожного покрова (лицо, тыльные поверхности кистей) в весеннее и летнее время. Сначала возникают красные, несколько отечные пятна без резких границ. После исчезновения солнечной эритемы остаются различной величины пигментные пятна желтовато-коричневого цвета; некоторые из них напоминают веснушки. В дальнейшем кожа становится сухой; наряду с пигментированными участками появляются белые атрофические участки, телеангиэктазии и кератозы. С течением времени количество пигментных пятен увеличивается, атрофические участ-

ки имеют склонность к сморщиванию, что приводит (при локализации пигментной ксеродермы на лице) к атрезии ротового отверстия и выворотy век с развитием конъюнктивита и светобоязни. Кожа лица приобретает пестрый вид. На этом фоне из кератозов возникают бородавчатые разрастания, превращающиеся в спиноцеллюлярный или базоцеллюлярный рак, реже развивается меланома или саркома. Переходу в злокачественные новообразования способствуют солнечное и ультрафиолетовое облучение.

Течение болезни длительное, прогрессирующее. В большинстве случаев больные умирают в возрасте 15–20 лет; однако известны случаи, когда они доживали до старости и умирали от других причин.

Гистологическая картина в начальной стадии нехарактерна: гиперкератоз, атрофия мальпигиева слоя, в базальном слое увеличение количества меланина, в дерме — периваскулярная инфильтрация. В более поздней стадии процесса развивается акантоз, усиливается пигментация, появляются признаки клеточной атипии; в соединительной ткани — дегенеративные изменения коллагеновых и эластических волокон; при наличии злокачественного перерождения — картина опухоли.

В начальной стадии заболевания назначают общеукрепляющее лечение, полноценное питание, препараты железа, витамины (А, С, В). Имеются сообщения о благоприятном действии резохина, кортизона. Рекомендуется защищать кожу открытых участков тела светозащитными мазями: 5% мазь с салолом, хинином; 15–20% мазь с парааминобензойной кислотой. Возникающие бородавчатые разрастания и кератомы удаляют хирургическим методом, электроэксцизией. В случаях злокачественного перерождения целесообразно применение близкофокусной рентгенотерапии.

Раздел III

Диспансерное наблюдение и реабилитация детей с онкопатологией

Глава 24. **Отдаленные последствия лечения злокачественных новообразований у детей** *625*

Глава 25. **Современные стандарты исследования качества жизни в детской онкологии** *632*

Глава 26. **Вторые опухоли у детей, излеченных от злокачественных новообразований** *640*

Глава 27. **Вакцинация детей с солидными опухолями** *650*

Глава 28. **Реабилитация** *660*

Глава 29. **Проблемы детских хосписов** *668*

Глава 30. **Последипломное обучение врачей детской онкологии** *675*

Глава 24 Отдаленные последствия лечения злокачественных новообразований у детей

В последнее десятилетие успешная реализация современных противоопухолевых протоколов лечения дает шанс на полное выздоровление абсолютному большинству детей с онкопатологией. В результате в популяции как детского, так и взрослого населения расширилась категория лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. Традиционно критерием выздоровления детей от онкопатологии принято считать 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Серьезное место в оценке полноты данного показателя отводится и качеству их жизни. С этой целью изучаются параметры физического, социального, психологического здоровья излеченных, в том числе такие, как степень адаптации их в общество после выздоровления, образовательный и профессиональный уровень, репродуктивное здоровье, здоровье их потомства.

Научные исследования, посвященные изучению отдаленных последствий противоопухолевой терапии у лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, — актуальная проблема современной онкологии. В научной литературе приводится широкий спектр данных о снижении качества жизни у выздоровевших, повышенном риске заболеваемости и смертности. В зависимости от характера перенесенного лечения с возрастом у них выявляется повышенный риск ишемической болезни сердца, атеросклероза, сосудистых заболеваний головного мозга, артериальной гипертонии, диабета, вторых опухолей, в том числе рака легкого и молочной железы, хронических инфекций,

таких как гепатиты, хронических заболеваний ЖКТ и мочевыводящих путей, почечной недостаточности, остеопороза, стоматологических проблем.

Современным стандартом диспансерного наблюдения лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, в первую очередь должна стать регулярная, плановая, вплоть до взрослого состояния, оценка параметров их физического здоровья после выздоровления. Эти показатели с учетом особенностей проведенного в детстве противоопухолевого лечения позволят оценить его влияние на состояние здоровья излеченных от онкопатологии и должны становиться основой для разработки для каждого пациента индивидуальной программы реабилитации, что будет способствовать повышению качества его жизни.

Важность регулярных профилактических осмотров излеченных связана и с тем, что возможны до определенного периода времени варианты асимптомного, при отсутствии клинических проявлений, течения осложнений со стороны различных органов и систем. Раннему выявлению патологии способствует информирование излеченных о возможных отдаленных рисках и отсроченных побочных эффектах проведенного специального лечения и обусловленный этим контроль за состоянием своего здоровья.

В НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН физическое здоровье с оценкой функции отдельных органов и систем изучено у 873 пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. В анамнезе у них отмечены практически все виды злокачественных опухолей детского возраста, в том числе гемобластозы у 59%, солидные опухоли — у 41%. Лиц женского пола было 49%, мужского — 51%. Каждый 4-й (26%) из наблюдавшихся пациентов был в возрасте 16 лет и старше. В программу обследования включалось оценка параметров функционирования ряда основных органов и систем.

Скелетно-мышечная система. Характеризуя состояние опорно-двигательного аппарата у лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний, отметим, что выявленные отклонения коррелировали с характером проведенного ребенку противоопухолевого лечения. Так, у получавших специальное лечение в 1977–1996 гг., когда значительным был удельный вес калечащих операций и объем ЛТ, изменения со стороны скелетно-мышечной системы отмечены у 82 пациентов, в том числе у 12 — резко выраженные. При этом наиболее часто имели место сколиоз, атрофия кожи, ее истончение и сухость, атрофия подкожной клетчатки, атрофия или гипоплазия мышц, нарушение образования эмали и формирования зубов, гипоплазия нижней челюсти, задержка роста, рентгенологически подтвержденная гипоплазия тел позвонков, нарушение структуры костной ткани в виде остеопороза и остеосклероза.

Выраженность постлучевых изменений находилась в прямой зависимости от величины поглощенной дозы. Новые подходы к лечению, используемые в последнее десятилетие, в том числе лучевому (облучение небольших полей с низкими дозами), что связано с совершенствованием радиационных технологий, почти вдвое уменьшили частоту проявлений поздних осложнений со

стороны скелетно-мышечной системы. Внедрением новых технологий хирургического лечения опухолей костей с выполнением органосохраняющих операций — резекцией участка кости, пораженного опухолевым процессом, с замещением дефекта эндопротезом — обусловлено значительное уменьшение частоты ампутаций при лечении злокачественного характера костных опухолей.

Желудочно-кишечный тракт. Серьезному риску нарушения функции в процессе и в отдаленные сроки от окончания противоопухолевого лечения подвержены органы пищеварения. Повреждающее действие при этом оказывают как ХТ, так и ЛТ. Сочетанное применение обоих видов лечения у детей с онкологическими заболеваниями является фактором наибольшего риска развития у них хронических болезней органов пищеварения в отдаленные сроки от выздоровления. Сообщается о связи печеночной дисфункции вплоть до фиброза печени, у лиц, излеченных от онкологических заболеваний, с применением в процессе терапии таких противоопухолевых препаратов, как метотрексат, дактиномицин, 6-меркаптопурин, а также с ЛТ, проведенной на область брюшной полости. Массивная антибактериальная терапия, как важный компонент сопроводительной терапии в процессе противоопухолевого лечения, еще один фактор риска развития осложнений со стороны ЖКТ, выявляемых как на фоне лечения, так и в отдаленные сроки от окончания терапии. Наконец, еще одним довольно распространенным серьезным осложнением проводившегося противоопухолевого лечения, в процессе которого применялись трансфузии компонентов и препаратов крови, является хронический гепатит С, серьезно ухудшающий качество жизни излеченных.

В нашем исследовании функция ЖКТ изучена у 215 пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. При этом выявлен широкий спектр изменений. В большинстве наблюдений это была патология со стороны желчевыводящей системы (20%), несколько реже — дисбиоз с преобладанием грибковой флоры (16%) и реактивный панкреатит (15%). Хронический гастрит диагностирован у 10% обследованных, язвенная болезнь желудка у 1%, гастродуоденит у 5%, хронический колиту у 4%. Нарушение вторичного всасывания (после резекции кишки) выявлено в 2% наблюдений. С наибольшей частотой (у 27% обследованных) отмечена сочетанная патология, в определенной части случаев протекающая на фоне персистирования хронических гепатитов С, В, TTV.

Сердечно-сосудистая система. В группе высокого риска по развитию нарушений функционирования, обусловленных противоопухолевым лечением, находится и сердечно-сосудистая система в детстве излеченных от онкологических заболеваний. Широкое включение в схемы ХТ противоопухолевых антибиотиков при ограниченном использовании кардиопротекторов в 1980–1990 гг. послужило частой причиной нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы у излеченных пациентов. В последующие годы благодаря широкому использованию в комплексе сопроводительной терапии кардиоксана частота и выраженность сердечных нарушений у лиц, в детст-

ве излеченных от онкологических заболеваний, значительно снизилась. Так, по нашим данным, в целом дистрофические изменения миокарда, нарушение коронарного кровообращения, внутрисердечной проводимости выявлены соответственно у 48 (5,5%) и 15 (1,7%) излеченных лиц.

Отмечено, что частота кардиомиопатии имеет отчетливую связь с накопленной дозой антрациклинов. Так, при кумулятивной дозе препарата 400 мг/м² последняя развивается в 11% случаев, в то время как при дозе 400–599 мг/м² этот показатель возрастает до 23%. Индуцированная антрациклиновыми препаратами кардиомиопатия — прогрессирующее заболевание, не диагностированное своевременно, приводящее к сердечной недостаточности, а во взрослом состоянии — к ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, атеросклерозу, состояниям, снижающим качество жизни лиц, излеченных от онкопатологии и повышающим их смертность.

Дыхательная система. Определенному риску повреждения в процессе противоопухолевого лечения подвержена дыхательная система детей с онкологическими заболеваниями. При этом негативное влияние на функцию легких могут оказывать как ЛТ, так и отдельные химиопрепараты, включающиеся в комплексные программы специального лечения. Известно, что легочной токсичностью обладают такие химиопрепараты, как блеомицин, циклофосфамид, ломустин, приводящие к формированию пневмонита, различной степени выраженности фиброза легочной ткани.

Проведение ЛТ на область легких в процессе противоопухолевого лечения, особенно у детей до 3-х лет, может запускать механизм нарушения пролиферации и созревания альвеол и повреждение пневмоцитов II типа, которые отвечают за продукцию сурфактанта и поддержание альвеол в раскрытом состоянии. Все вышесказанное приводит к фиброзу легких. Скомпрометированная химиолучевым лечением ткань легких приобретает повышенную восприимчивость к рецидивирующим вирусным инфекциям, длительно и тяжело протекающими с выраженными симптомами дыхательной недостаточности. Осложняющим фактором в течении этих изменений легочной ткани является почечная недостаточность.

В нашем исследовании нарушения в функционировании дыхательной системы, выражающиеся в фиброзе легких и симптомокомплексе обструктивного синдрома, у лиц, в детстве излеченных от онкопатологии, занимают самую низкую строку в перечне осложнений — 19 (2,2%) наблюдений.

Мочевыделительная система. В последние годы значительное место в программах противоопухолевого лечения детей с онкологическими заболеваниями занимают цитостатики, такие как ифосфамид, карбоплатин, цисплатин, метотрексат в больших дозах. Обладающие нефротоксическим действием, они могут вызывать дисфункцию почек, циститы. Сочетание перенесенной ХТ с перечисленными препаратами с ЛТ в дозе до 20–30 Гр признается фактором риска развития в отдаленные сроки от окончания противоопухолевой терапии гипоплазии почек, почечного артериосклероза, почечной недостаточности.

По данным, полученным в процессе изучения осложнений противоопухолевого лечения у детей с онкологическими заболеваниями, самую многочисленную группу (195 человек среди лиц, излеченных от онкопатологии), составили дети, перенесшие злокачественные опухоли почек. Выявлено, что у 40 (4,6%) из наблюдаемой группы пациентов имели место нарушения функции мочевыделительной системы. Спектр изменений при этом варьировался от наиболее часто встречавшейся дисметаболической нефропатии, пузырно-мочеточникового рефлюкса (0,1% наблюдений), снижения секреторной/экскреторной функции почки до хронического пиелонефрита (у 1% обследованных), хронической почечной недостаточности (2 детей).

Эндокринные нарушения. Наблюдение за пациентами, в детстве излеченными от онкологических заболеваний, выявляет у определенной части их нарушение функционирования органов эндокринной системы. Большой интерес представляет состояние репродуктивной функции у данной категории лиц. Яичники у девочек в препубертатном периоде более устойчивы к повреждению алкилирующими агентами, чем в постпубертатном. У детей, получавших противоопухолевое лечение циклофосфамидом в возрасте от 3 до 17 лет, наблюдается задержка менархе до 1 года. Фертильность у 94% лиц данной категории не нарушена. Также сохраняют способность к деторождению пациенты, получавшие лечение по поводу онкологических злокачественных опухолей из эмбриональных половых клеток и имевшие интактные яичники и матку. Последнее относится к тем лицам, которые в процессе противоопухолевого лечения получали только ПХТ. ЛТ на область яичников в целях профилактики поздних нарушений в состоянии репродуктивной функции пациенток следует избегать.

У лиц мужского пола, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, частота нарушения фертильности выше, чем у женщин. При этом сперматогенез поражается чаще, чем продуцирование тестостерона клетками Лейдига. Вследствие этого у пациентов мужского пола имеется значительный риск развития бесплодия, однако процесс полового созревания и формирования полового фенотипа затрагивается достаточно редко. Наибольшую отрицательную роль в развитии олиго и азооспермии у мальчиков в пубертатном и препубертатном периоде оказывает применявшийся в лечении онкологического заболевания циклофосфамид.

В зависимости от перенесенного лечения излеченные от онкопатологии имеют высокий риск развития и других нарушений функционирования эндокринной системы. К последним относятся неинсулинзависимый сахарный диабет, остеопороз, ожирение.

В нашем исследовании клинические проявления эндокринных нарушений у пациентов, излеченных от онкопатологии, выражавшиеся в симптомокомплексе гипотиреоза, узлового зоба, диэнцефального синдрома, замедления роста, нарушения менструальной функции и вторичной аменореи у девочек, бесплодии, диагностированы у 112 лиц. При этом одним из самых частых проявлений эндокринной патологии у излеченных является гипоти-

реоз, обусловленный проводившейся ЛТ на область шеи. Так, субклинические проявления гипотиреоза имеют до ⅔ больных с ЛХ, получивших облучение области верхнего средостения и шеи в дозе, превышавшей 26 Гр. Еще одним отдаленным проявлением побочного действия ЛТ, включавшейся в программу противоопухолевого лечения детей, является гипоплазия молочной железы, отмеченная у 3 из группы обследованных лиц.

Иммунная система. Одной из наиболее уязвимых систем организма при лечении онкологических заболеваний детского возраста является иммунная система. Весь период лечения онкологического заболевания у детей сопровождается иммуносупрессией. Последняя сохраняется и далее (от 6 мес. до 1 года и более) после завершения противоопухолевого лечения и выздоровления больных, способствуя повышенному риску у них длительно протекающих рецидивирующих инфекционных заболеваний.

Достоверные отклонения от возрастной нормы, выражавшиеся в снижении относительного и абсолютного числа лимфоцитов, В-лимфоцитов, относительного числа зрелых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-супрессоров ($CD8^+$), тенденции к повышению абсолютного и относительного числа Т-хелперов ($CD4^+$), иммунорегуляторного индекса отмечено у 93 (10,7%) детей, излеченных от онкологических заболеваний. Иммуносупрессия, сопровождающая больного при присоединении инфекционного заболевания требует интенсивного лечения, а инфекция носит затяжной характер.

Специфический иммунитет. Представляет интерес изучение данных о состоянии специфического иммунитета у детей, излеченных от онкологических заболеваний, что связано с необходимостью разработки программ возврата к профилактическим прививкам у них после выздоровления. Характерная для значительной категории излеченных от онкопатологии лиц детского возраста иммуносупрессия требует тщательного иммунологического контроля при выработке подходов к их вакцинации против управляемых инфекций. Детальной разработке проблемы вакцинации детей, перенесших онкологическое заболевание, посвящена одна из глав руководства.

Органы зрения и слуха. Излеченные в детстве от ретинобластомы и других опухолей головы и шеи пациенты имеют повышенный риск развития осложнений со стороны органа зрения и слуха в отдаленные сроки после окончания противоопухолевой терапии. Клинические проявления последних, отмеченные в наших исследованиях у 63 (7,2%) детей, варьировались от деформации орбиты, катаракты после стероидной терапии или облучения дозами более 10–15 Гр, нейропатии зрительного нерва при СОД ЛТ, доходившей до 50 Гр.

Известными факторами, способствующими развитию клинически выраженного хронического отита и сенсорной глухоты, являются облучение области уха в дозе свыше 40–50 Гр, а также применение в программах противоопухолевого лечения цисплатина и высоких СОД ототоксических препаратов. Асимметрия лица, парез лицевого нерва встречались после перенесенных ра-

дикальных операций по поводу злокачественной опухоли с локализацией в области головы и шеи.

Вторые опухоли. Как известно, излеченные от онкопатологии лица находятся в зоне риска по развитию у них вторых опухолей. Это относится и к лицам, перенесшим онкологическое заболевание в детстве. По данным различных авторов, частота вторых опухолей составляет от 8 до 10% за 20 лет с момента установления диагноза первой опухоли, в нашем исследовании этот показатель составил 1,2% от общей численности вошедших в исследование лиц, в детстве излеченных от онкопатологии. Детальный анализ проблемы вторых опухолей у данной категории населения представлен в отдельной главе настоящего руководства.

Таким образом, приведенные в настоящей главе данные свидетельствуют о повышенном риске у лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, осложнений и отдаленных последствий проведенного противоопухолевого лечения, приводящих к целому ряду хронических заболеваний, протекающим с нарушением функции различных жизненно важных органов и систем. Каждое из этих состояний может быть успешно скоррелировано при проведении профилактических мероприятий, включающих информирование излеченных о возможных рисках отдаленных осложнений, их своевременную диагностику, разработку индивидуальных программ реабилитации для каждого пациента и раннее систематическое проведение комплекса предлагаемых реабилитационных мероприятий.

Глава 25 Современные стандарты исследования качества жизни в детской онкологии

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний у детей и подростков. Внедрение современных программ лечения злокачественных опухолей позволяет излечивать более 70% пациентов. В этой связи возникает вопрос о том, сопровождается ли излечение опухоли истинным выздоровлением ребенка. По данным литературы, не более 10% детей, излеченных от онкологических заболеваний, можно считать практически здоровыми. У многих детей отмечается функциональная недостаточность отдельных органов и систем, развиваются хронические заболевания. В настоящее время усилия специалистов направлены не только на увеличение продолжительности жизни ребенка, но и на улучшение ее качества. В этой связи в детской онкологии все большее значение приобретает оценка качества жизни ребенка. Внедрение этого метода в клиническую практику предполагает соблюдение международных стандартов, обеспечивающих получение достоверной информации о качестве жизни детей. Современные стандарты исследований в данной области опираются на концепцию и методологию оценки качества жизни у детей.

Отечественная концепция исследования качества жизни в педиатрии разработана экспертами Межнационального центра исследования качества жизни в 2000 г. в соответствии с доктриной развития здравоохранения Российской Федерации на 2001–2010 гг. С одной стороны, данная концепция по-

зволяет вернуться на новом витке эволюции к важнейшему принципу клинической практики «лечить не болезнь, а больного», с другой — предлагает хорошо разработанную методологию, позволяющую оценить параметры качества жизни детей в повседневной клинической практике и в рамках клинических исследований.

Применение метода оценки качества жизни, наряду с традиционными клиническими исследованиями, позволяет решать широкий спектр вопросов в детской онкологии, среди которых особо следует отметить проблемы физического, психологического и социального функционирования детей, излеченных от онкологических заболеваний.

Концепция исследования качества жизни в педиатрии распространяется на возрастной диапазон от момента рождения до 18 лет. При исследовании качества жизни детей важны как концептуальные, так и методологические аспекты.

Концептуальные и методологические аспекты исследования качества жизни у детей. Концепция исследования качества жизни в педиатрии опирается на ряд принципиальных положений, наиболее существенными из которых являются следующие.

Общепринятые диагностические подходы в педиатрии, включающие физикальные, лабораторные и инструментальные исследования, не позволяют получить полного представления о многоплановых изменениях в физическом, психологическом и социальном функционировании ребенка, вызванных болезнью и лечением.

Оценка эффективности лечения должна опираться, наряду с традиционными клиническими показателями, на параметры качества жизни ребенка.

Улучшение качества медицинской помощи в педиатрии предполагает расширение объема диагностической информации о ребенке за счет включения в перечень первичных диагностических данных показателей его физического, психологического и социального функционирования, интегрированных в понятие «качество жизни».

Оценка параметров физического, психологического и социального функционирования ребенка в процессе болезни и лечения должна проводиться в строгом соответствии со стандартами исследования качества жизни.

Концепция исследования качества жизни в педиатрии включает следующие элементы:

- понятие «качество жизни ребенка»;
- методологию исследования качества жизни;
- основные направления применения метода в педиатрии.

Определение качества жизни ребенка относится к одному из ключевых положений концепции.

Качество жизни ребенка — это интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования здорового или больного ребенка, основанная на его субъективном восприятии и/или субъективном восприятии родителей или других лиц из ближайшего окружения

ребенка. Это определение логично опирается на дефиницию здоровья ВОЗ: «Здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания».

Показатель «качество жизни ребенка» имеет ряд особенностей, среди которых можно выделить следующие.

- Многомерность. Качество жизни включает информацию об основных сферах жизнедеятельности здорового или больного ребенка — физической, психической и социальной, отражает компоненты, связанные и не связанные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни, лечения и многочисленных факторов окружающей среды на его состояние.
- Изменяемость во времени. Качество жизни — динамичный показатель, изменяющийся во времени в зависимости от состояния ребенка. Данные о качестве жизни позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния ребенка и при необходимости проводить коррекцию терапии.
- Субъективный метод сбора информации, получаемой благодаря участию ребенка в оценке его состояния. Это исключительно важная составляющая, ранее редко применявшаяся в клинической практике. Оценка качества жизни, сделанная ребенком, является ценным и надежным показателем его общего состояния. В соответствии с общепринятыми международными стандартами оценку качества жизни должен проводить сам ребенок. Дети способны адекватно оценивать свое состояние, начиная с пяти лет. До пяти лет качество жизни ребенка оценивают родители, после достижения пятилетнего возраста основополагающей является оценка, данная ребенком. Оценка качества жизни в возрасте пять лет и старше, сделанная родителями и другим ближайшим окружением ребенка, является дополнительным источником информации о состоянии ребенка.

Следует отметить, что определение качества жизни ребенка базируется на двух ключевых и неразрывно связанных логических конструкциях. Первая относится к предмету исследования, вторая — к методу его изучения. Итак, предметом исследования являются три основные функции: физическая, психологическая и социальная; методом их изучения — оценка, основанная на субъективном восприятии ребенка и/или его родителей.

Методология исследования качества жизни детей опирается на большой международный опыт. В настоящее время разработаны методологические стандарты исследования качества жизни, соблюдение которых необходимо при проведении исследований качества жизни у детей. При этом следует учитывать, что оценка качества жизни детей имеет методологические особенности.

1. В оценке качества жизни ребенка принимает участие сам ребенок и/или его родители. Участие ребенка в оценке его состояния — важный элемент методологии исследования качества жизни. Оценку качества жизни, данную ребенком, следует рассматривать как **основной источник** информации об уровне его физического, психологического и социального фун-

кционирования. Оценки ближайшего окружения ребенка необходимы в следующих случаях:

- возраст ребенка < 5 лет;
- наличие серьезных когнитивных нарушений у ребенка;
- тяжелое физическое состояние ребенка.

2. Составляющие качества жизни ребенка имеют возрастную детерминированность. Удельный вес каждой из составляющих качества жизни изменяется в зависимости от возраста ребенка. Возрастные различия составляющих качества жизни ребенка влияют на содержание и формат инструментов оценки качества жизни.

Инструменты оценки качества жизни в детской онкологии. В современной педиатрии применяют стандартизированные опросники оценки качества жизни. Стандартизированными являются опросники, которые апробированы в исследованиях и клинической практике и обладают удовлетворительными психометрическими свойствами (надежность, валидность, чувствительность). ВОЗ изданы рекомендации, в соответствии с которыми следует разрабатывать опросники оценки качества жизни для применения у детей.

Инструменты исследования качества жизни детей можно классифицировать по структуре и области применения. В зависимости от области применения опросники делят на группы:

- общие опросники;
- специальные опросники;
- опросники, общие для группы хронических заболеваний;
- опросники, специфичные для определенного заболевания или патологического состояния.

Общие опросники могут быть использованы для получения информации о нормативных показателях качества жизни детского населения; для сравнительного анализа показателей качества жизни детей, проживающих в разных районах, регионах и странах; при изучении закономерностей изменения качества жизни на фоне разных видов патологии и при возникновении пограничных состояний; для сравнения показателей качества жизни при разных заболеваниях; для мониторинга качества жизни в процессе лечения и динамического наблюдения. К наиболее распространенным общим опросникам оценки качества жизни детей относят:

- Детский опросник качества жизни — PedsQL™4.0;
- Опросник здоровья ребенка — CHQ;
- Европейский опросник оценки качества жизни детей — KINDL;
- Опросник оценки качества жизни в педиатрии — TACQOL.

Данные опросники могут применяться для мониторинга физического, психологического и социального функционирования детей в раннем и отдаленном периоде после лечения, а также для сравнения показателей качества жизни детей, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание, и их здоровых сверстников.

Специальные опросники предназначены для изучения качества жизни детей, страдающих от разных заболеваний. Они чувствительны к клиническим изменениям состояния детей. Специальные опросники применяют для мониторинга состояния детей в процессе лечения и после его окончания, для оценки результатов лечения, а также для сравнения эффективности разных методов лечения в рамках клинических исследований.

Специальными опросниками, которые разработаны для оценки качества жизни у детей с онкологическими заболеваниями, являются следующие:

- Опросник для оценки качества жизни детей с онкологическими заболеваниями — Pediatric Cancer Quality of Life-32 (PCQL-32);
- Шкала оценки качества жизни в детской онкологии — Pediatric Oncology Quality-of-Life Scale (POQOLS);
- Онкологический модуль детского опросника качества жизни — PedsQL™3.0 Cancer Module;
- Оценка статуса здоровья у детей с онкологическими заболеваниями — Multi-attribute Status Survey (MAHS).

Инструменты оценки субъективных симптомов в детской онкологии

Симптом — признак заболевания, выявляемый на основании объективного обследования (в зарубежной литературе обозначается как *sign*) или субъективной оценки пациентом (в зарубежной литературе обозначается как *symptom*). Примерами субъективных симптомов являются боль, тошнота, слабость и др. Примерами объективных симптомов являются бледность, желтуха, экзофтальм и т. д.

Известно, что часто дети с онкологическими заболеваниями испытывают целый ряд различных симптомов и психологических проблем. Это обусловливает необходимость разработки и применения специальных инструментов, позволяющих оценить различные симптомы у детей с данной патологией. Источником информации о наличии симптомов и их выраженности должна быть оценка, сделанная самим ребенком. В клинической практике и клинических исследованиях для оценки симптомов у детей, имеющих онкологические заболевания, применяются различные инструменты:

- специальные опросники качества жизни, содержащие в своей структуре вопросы или шкалы, оценивающие симптомы;
- оценочные шкалы для оценки конкретного симптома;
- специальные опросники для оценки конкретного симптома;
- специальные опросники для оценки совокупности симптомов.

Среди специальных опросников качества жизни, которые содержат в своей структуре вопросы или шкалы, оценивающие симптомы, следует отметить специальный опросник оценки качества жизни у детей с онкологическими заболеваниями — Pediatric Cancer Quality of Life Inventory и онкологический модуль Детского опросника качества жизни — PedsQL™3.0 Cancer Module.

Чаще всего для оценки отдельных симптомов у детей с онкологическими заболеваниями используют специальные опросники оценки симптомов или оценочные шкалы (цифровые оценочные шкалы, вербально-аналоговые оценочные шкалы, визуально-аналоговые оценочные шкалы). Большое внимание в течение последних двух десятилетий уделялось оценке боли, связанной с процедурами. Разработаны также специальные опросники для оценки тошноты и рвоты у детей, получающих ХТ. Следует отметить возросшее внимание к оценке слабости у детей с онкологическими заболеваниями. Имеются инструменты для выявления психологических проблем, возникающих у детей, получающих противоопухолевую терапию, а также у детей в ремиссии онкологического заболевания. Другим важным направлением является изучение типов поведения и способов психологической самозащиты («coping skills») у ребенка, страдающего онкологическим заболеванием, в частности при болевом синдроме.

В связи с тем, что наиболее актуальными симптомами у детей с онкологическими заболеваниями являются боль и слабость, большинство опросников разработаны для оценки именно этих симптомов. Среди инструментов для оценки интенсивности и локализации боли можно выделить следующие:

- профиль боли у детей — Paediatric Pain Profile (PPP);
- шкала Ошера — Oucher Scale;
- инструмент «кусочков боли» — Poker Chip Tool;
- цветовая карта тела — Eland Color Tool.

Имеются опросники для оценки «болевого поведения»: Детский опросник при болевом синдроме (Pediatric Pain Coping Inventory) и Детская версия опросника стратегий поведения (Child Version of the Coping Strategies Questionnaire (CSQ-C)).

Наиболее распространенным инструментом для оценки слабости является многомерная шкала для оценки слабости у детей (PedsQL™ Multidimentional Fatigue Scale).

Среди инструментов оценки спектра симптомов у детей с онкологическими заболеваниями можно выделить следующие:

- Краткий опросник симптомов — Brief Symptom Inventory™ (BSI);
- Карта симптомов — Symptom Checklist-90-Revised™ (SCL-90-R);
- Опросник оценки симптомов — Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS);
- Профиль симптомов у детей с онкологическими заболеваниями — Comprehensive Symptom Profile-Child-Cancer (CSP-Ch-C).

Следует отметить, что разработана русская версия Профиля симптомов у детей с онкологическими заболеваниями CSP-Ch-C. Данный опросник создан в рамках совместного российско-американского проекта Центром изучения качества жизни и здоровья Нью-Джерси (New Jersey Center for Quality of Life and Health Outcomes Research) и Межнациональным центром исследования качества жизни. Продемонстрированы удовлетворительные психометрические свойства инструмента, и показана его приемлемость для оценки выраженности актуальных симптомов у детей с онкологическими заболеваниями в возрасте 3–18 лет. Опросник CSP-Ch-C позволяет оценить выраженность 12 симптомов:

слабости, боли, тошноты, нарушений сна, нарушения аппетита, зуда, кашля, одышки, грусти, беспокойства, неудовлетворенности собственным внешним видом, нарушения зрения. Опросник включает две формы для детей разного возраста: 3–7 и 8–18 лет. В основу формы для детей 8–18 лет легло использование цифровых аналоговых шкал с градацией баллов от 0 до 10: 0 — отсутствие симптома; 10 — симптом максимально выражен. Для оценки симптомов у детей младшего возраста использована шкала лиц с градацией баллов от 0 до 5.

Применение метода оценки качества жизни в детской онкологии. Зарубежный и отечественный опыт исследования качества жизни и симптомов у детей с онкологическими заболеваниями свидетельствует о значительных перспективах этого метода.

Важное направление в детской онкологии — разработка новых подходов к оценке результатов лечения с использованием показателей качества жизни. Модель системного мониторинга состояния детей предусматривает независимую оценку двух типов ответа на лечение, объективного и субъективного (рис. 25.1) и включает традиционную и новую составляющие. Традиционная клиническая составляющая — общепринятая категория, основанная на объективных показателях: физикальных, лабораторных и инструментальных данных. Новая категория относится к «оценкам, данным пациентом» (patient-reported outcomes, PRO). Данная категория базируется на субъективных данных, включающих оценку состояния функций больного ребенка, сделанную им самим, и позволяет определить ответ на лечение, связанный с качеством жизни.

В современной парадигме оценки результатов лечения ответ, связанный с качеством жизни, является столь же актуальным, как и клинический ответ на лечение. Определение ответа, связанного с качеством жизни, основано на использовании интегрального показателя (ИП) качества жизни. Ответ, связанный с качеством жизни, определяется на основании изменения величины ИП качества жизни, измеренного до и после лечения.

Использование дихотомической модели системного мониторинга состояния ребенка в процессе и после завершения лечения позволяет комплексно оценить результаты лечения и, в конечном счете, улучшить качество медицинской помощи детям, излеченным от онкологических заболеваний.

Перспективным в исследовании качества жизни у детей с онкологическими заболеваниями, в том числе в ремиссии, является применение стратификационного подхода, который позволяет, с одной стороны, определить наличие нарушений качества жизни ребенка, с другой — идентифицировать степень этих нарушений. Стратификация проводится с помощью расчета ИП качества жизни. Степень снижения ИП качества жизни определяется для каждого ребенка на основании сравнения ИП качества жизни с соответствующим показателем популяционной нормы (нИП).

В зависимости от значения ИП качества жизни могут быть выделены следующие группы:

- с отсутствием снижения ИП качества жизни;
- с незначительным снижением ИП качества жизни;

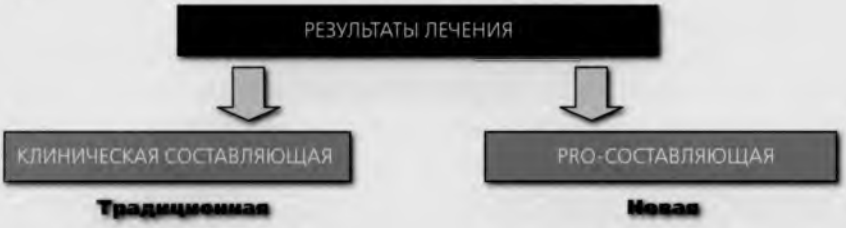


Рис. 25.1. Современная парадигма оценки результатов лечения в детской онкологии

- с умеренным снижением ИП качества жизни;
- со значительным снижением ИП качества жизни;
- с критическим снижением ИП качества жизни.

Отсутствие снижения ИП качества жизни означает отсутствие различий в значении ИП больного и нИП. Незначительное снижение ИП качества жизни соответствует снижению ИП качества жизни больного менее чем на 25% от нИП. Умеренное снижение ИП качества жизни определяют как снижение ИП качества жизни больного в диапазоне от 25 до 50% от нИП. Значительное снижение ИП качества жизни означает снижение ИП качества жизни больного в диапазоне от 51 до 75% от нИП. Критическое снижение ИП качества жизни соответствует снижению ИП качества жизни больного более чем на 75% от нИП. Информация о степени снижения ИП качества жизни ребенка может быть использована для индивидуализации реабилитационных программ, направленных на восстановление параметров физического, психологического и социального функционирования детей в ремиссии онкологического заболевания. ИП качества жизни является ценным и информативным индексом, позволяющим охарактеризовать степень адаптации ребенка, излеченного от онкологического заболевания, к воздействию внешних и внутренних факторов. Этот показатель может быть рекомендован для комплексной оценки состояния ребенка в длительной ремиссии онкологического заболевания.

Исследование качества жизни в детской онкологии — надежный и эффективный способ оценки состояния ребенка, который дополняет данные традиционного клинического, лабораторного и инструментального обследования и позволяет получить комплексную информацию о его физическом, психологическом и социальном функционировании. Исследования качества жизни и симптомов у детей до начала лечения, в процессе и после завершения противоопухолевого лечения, выполненные с соблюдением международных стандартов, открывают новые возможности точного описания и измерения нарушений у детей, связанных с заболеванием и побочными эффектами лечения. Современный методологический компендиум обеспечивает получение достоверных данных о параметрах физического, психологического и социального функционирования ребенка как в повседневной клинической практике, так и в рамках клинических исследований.

Отечественный и зарубежный опыт изучения качества жизни и симптомов в детской онкологии показывает, что это исключительно перспективный метод, позволяющий решать широкий круг задач по оптимизации системы наблюдения и помощи этой группе детского населения.

Глава 26 Вторые опухоли у детей, излеченных от злокачественных новообразований

За последние 35 лет программы ПХТ и ЛТ злокачественных новообразований были модифицированы с целью лучшего соотношения эффективности и токсичности. Это должно оказаться важным для последующего наблюдения за пациентами, которые проходили лечение в последнюю терапевтическую эру (после середины 1980-х гг.) по современным протоколам. Возможно, сравнительные данные позволят определить, влияют ли изменения в ПХТ и ЛТ на снижение частоты вторых опухолей (ВО). Особенно важным является тот факт, чтобы лица, в детстве излеченные от злокачественных новообразований, и врачи, у которых они наблюдаются после окончания основного курса терапии, знали о возможности развития у них ВО на протяжении длительного периода времени. Полученные данные подтверждают необходимость проведения наблюдения за данной группой лиц в связи с возможным развитием у них ВО. Специальный скрининг больных опухолевыми заболеваниями, тщательные врачебные осмотры, проведение образовательных программ среди пациентов — все это является необходимым для успешного наблюдения за лицами, излеченными в детстве от злокачественных опухолей.

Современные возможности лечения опухолей детского возраста улучшили прогноз, но одновременно увеличился риск развития ВО. В среднем вероятность развития ВО составляет 2–5% за 20 лет. Имеются факторы риска, связанные с проведенной терапией, такие как ЛТ и применение эпиподофил-

лотоксинов, алкилирующих препаратов. Опухоли, которые часто сопровождаются ВО, — злокачественная лимфома, ретинобластома, медуллобластома, нейробластома и лейкоз. Наиболее часто встречаемые ВО — это опухоли ЦНС, саркомы костей и мягких тканей, карциномы щитовидной железы и паратиреоидных желез, лейкоз (особенно ОЛЛ).

Таблица 26.1. Результаты ретроспективных исследований

Источник	ВО	Частота возникновения ВО через 10–20 лет (%)	Частота возникновения ВО через 10–20 (лет)
1. Словения 2004 г.	48	5,1	7
2. США, Канада 2002 г.	63	2,5	5,5
3. США 2001 г.	16	5,1	6
4. Польша 2004 г.	20	2,4	8
5. США 2004 г.	23	2 .6	9

В среднем ВО диагностируется через 8–10 лет от установления диагноза ПО. Необходимо информировать пациентов о риске развития ВО, особенно тех, которые получали высокие дозы алкилирующих препаратов (циклофосфами), эпиподофиллотоксины (этопозид или тенипозид), антрациклины (доксорибуцин или даунорибуцин), ЛТ в высоких дозах и на большую площадь тела больных, имеющих генетические мутации.

Наибольший риск развития саркомы как ВО имеют пациенты с такими ПО, как костная саркома, опухоль почки, ЛХ, саркома мягких тканей. Высокий риск развития ВО связан с более юным возрастом на момент ПО, в случае, если ПО была саркома и отягощенным семейным анамнезом. По данным канцер-регистра Германии (Kaatsch P., Michaeelis J., 2007), наиболее часто ВО являлись: опухоли мозга (20,1%), острый нелимфобластный лейкоз (13,1%), остеосаркома (10,9%), опухоли щитовидной железы (6,1%). Наиболее частые комбинации: опухоли мозга после ОЛЛ (8,5%), опухоли мозга после другой опухоли (5,8%) и остеосаркома после ретинобластомы (4,9%).

В настоящее время имеется мало данных о частоте возникновения ВО среди пациентов с ретинобластомой. Ретроспективное исследование (г. Токио) включало 754 пациента за период наблюдения с 1964 по 2007 г. Среднее время наблюдения составило 108 мес., у 21 (2,8%) выявлено 23 ВО.

J.P. Neglia (2001 г.) отметил, что девочки в возрасте от 10 до 16 лет, получавшие ЛТ при ЛХ, имеют наибольший риск развития рака молочной железы, по-видимому, это связано с тем , что в этот момент происходит развитие молочных желез. Предполагается, что риск рака молочной железы был фактически выше у диагностированных в возрасте 5–9 лет, чем у заболевших в возрасте 10–14 лет и старше.

Вторые злокачественные новообразования вызывают повышенное беспокойство при оценке долговременных эффектов терапии онкологических заболеваний детского возраста. Карцинома щитовидной железы является типичной ВО. При мультицентровом исследовании в США (2003 г.), включавшем 58 госпиталей Германии, Австрии и Швейцарии: из 239 ВО 18 (7,5%) были

представлены карциномой щитовидной железы. Возраст пациентов на момент постановки диагноза ПО варьировал от 1 до 15 лет. У 6 пациентов ПО была ЛХ, у 7 — лейкоз, у 2 — СЮ и еще у 3 были другие опухоли. Из 18 пациентов 15 получили ЛТ на область головы и шеи. Время от момента лечения ПО до момента диагностирования ВО составило в среднем 8 лет (от 4 до 9 лет). В 17 случаях имела место папиллярная карцинома и в 1 — фолликулярная. У 11 пациентов на момент постановки диагноза карциномы щитовидной железы имели место метастазы в регионарных лимфоузлах. Было показано, что ЛТ являлась важным фактором риска возникновения ВО щитовидной железы, но не объясняла всех случаев.

Авторы проанализировали истории болезни 8 детей с ПО и 18 детей с ВО щитовидной железы, обратившихся в госпиталь Св. Иуды (США) с 1962 по 2002 г. Средний возраст детей (8 чел.), у которых была диагностирована ПО щитовидной железы, составил 12,5 лет (от 7,3 до 16,3 лет). У 7 пациентов была папиллярная карцинома, у 1 — фолликулярная. У 3 из 8 пациентов (37,5%) имели место метастазы в регионарных лимфоузлах и у 2 — в легкие (25%). Шести пациентам потребовалось проведение терапии J131 из-за наличия остаточных или метастатических проявлений заболевания после хирургического лечения. Все 8 пациентов живы при среднем времени наблюдения 22,6 г. (от 0,7 до 30,5 лет). Один пациент продолжает получать J131 из-за рецидива заболевания. У 17 человек имела место ВО щитовидной железы: 6 человек после острых лейкозов, 5 — ЛХ, 2 — нефробластомы, 1 — опухоли ЦНС, 1 — нейробластома. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 21,5 года (от 15,3 до 42,6 лет). Среднее время, прошедшее между диагностированием ПО и ВО, составило 16,2 года (от 0,9 до 29,2 лет). При этом 12 из17 пациентам проводилась ЛТ на область щитовидной железы в процессе лечения ПО (70,6%), 6 больных (35,3%) нуждались в терапии J^{131} в связи с резидуальными или метастатическими проявлениями заболевания после тиреоидэктомии.

По данным из США (2003 г.), риск развития опухолей щитовидной железы возрастает при проведении высокой дозы облучения в детстве. Было выявлено 33 пациента. ПО были ЛХ (18), НХЛ (10), ОЛЛ (2), ОМЛ (1), нефробластома (1), нейробластома (1). Средний возраст на момент диагностирования ПО составил 12 лет (от 3,7 до 18,3). Средняя доза ЛТ на щитовидную железу была 24 Гр (от 10 до 42 Гр), средний временной интервал от момента проведения ЛТ до момента диагностики образования в щитовидной железе составил 13 лет (6,2–30,1 лет). Тринадцать из 33 образований были злокачественные (39%) . Из них 11 папиллярных и 2 фолликулярные карциномы. Возраст на момент постановки диагноза, пол и время, прошедшее от момента первичной терапии, не отличались в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями щитовидной железы, однако средняя доза ЛТ, проведенной на щитовидной железе, была ниже в группе пациентов со злокачественными образованиями (20 Гр). Распространенность опухоли ограничивалась только областью шеи у всех пациентов, ни у одного из них не отмечалось прогрессирования или рецидива заболевания при сроке наблюдения 6,5 лет.

Поздние эффекты, связанные с J131, который используется для лечения РЩЖ, трудно оценивать, так как число пациентов в каждом центре незначительно. В 2003 г. во Франции были проанализированы факторы риска возникновения ВО у данной группы больных (из Швеции, Италии, Франции) с ремиссией более 2-х лет. В исследование были включены 6 848 пациентов, ВО были диагностированы у 576 пациентов. Была выявлена взаимосвязь между назначением J^{131} и развитием ВО костей и мягких тканей, слюнных желез, колоректального рака.

Риск развития ВО после лечения опухолей ЦНС является незначительным. ВО были представлены: глиомами (42%), менингиомами (21%), по 1% десмоидными опухолями, базально-клеточной карциномой, лейкозом, РЩЖ. Двадцать один пациент при лечении ПО получал ЛТ, 12 — ПХТ. У 7 пациентов (29%) ВО были генетически обусловленными. Частота появления ВО через 15 лет составила 4%.

Целью исследования C. Rubino (Франция) было определение риска развития ВО среди 544 пациентов с нейробластомой, с длительностью ремиссии более 5 лет . При среднем времени наблюдения 15 лет у 12 пациентов диагностированы ВО. Среди ВО чаще всего встречались РЩЖ (5), рак легких (3).

Пациенты, получавшие в детстве лечение по поводу ПО ЛХ, имеют высокий риск ВО. Пациенты, которым проводилась ЛТ, имели высокий риск развития саркомы, рака молочной железы, мезателиомы. Не было выявлено статистически достоверной разницы риска возникновения ВО среди мужчин и женщин. ВО представлены следующими нозоологиями: рак легких, опухоли мозга, почек, мочевого пузыря, меланома и др. В группе пациентов City of Hope National Medical Center, США, в 2004 г.: 1 380 человек с диагнозом ЛХ, которым на момент постановки диагноза было менее 16 лет, проанализированы с точки зрения особенностей и частоты ВО. Средний возраст на момент постановки ПО — 11,7 лет (от 0,3 до 16,9 года), среднее время наблюдения 17 лет. Было диагностировано 212 ВО. Наиболее часто ВО являлся рак молочной железы, РЩЖ, опухоли костей, легких ,желудка, колоретальные опухоли. Факторами риска развития ВО были более юный возраст на момент диагностики ЛХ и проведение ЛТ.

По данным Норвежского канцер-регистра за период 1968–1985 гг. 1 024 больных получали лечение по поводу ЛХ. Среднее время наблюдения составило 14 лет. ВО (197) распределились следующим образом: 14 — ОМЛ, 31 — НХЛ, 152 — солидные опухоли (рак легкого, молочной железы, желудка, меланома). Наиболее часто ВО диагностированы в период между 5 и 10 годами после лечения.

Дети и подростки, получавшие лечение по поводу ЛХ, имеют доказанный риск развития ВО. Из 182 пациентов через 3–29 лет наблюдения у 28 развились ВО. Наиболее частые ВО: РЩЖ, рак молочной железы, НХЛ, острый лейкоз.

Анализ данных Детского госпиталя св. Иуды, Мемфис, США (2001 г.) включал 497 пациентов с НХЛ, получавших лечение в 1970–1997 гг. ВО диагностированы у 16 пациентов (9 — солидные, 7 — ОЛЛ). Совокупный риск развития

ВО составил 2,1% через 1 год после диагноза и увеличился до 4,8% через 20 лет после диагноза. Наибольшим был риск у пациентов с крупноклеточной лимфомой (5,8–9,1%, через 20 лет). Риск ВО значительно варьировал в зависимости от гистологического варианта НХЛ. Пациенты с лимфобластной лимфомой имели, как наибольший риск ВО, риск развития ОМЛ. При этом наименьший риск ВО отмечался среди пациентов с мелкоклеточной лимфомой.

Современная терапия при ОЛЛ позволяет достичь 5-летней выживаемости у 80% больных. С улучшением показателей выживаемости больных необходимо оценить воздействие проводимой терапии на возникновение ВО. В исследование S. Bhatia, N. Harland включены данные 8 831 ребенка, диагноз ОЛЛ был установлен в 1983–1995 гг., на момент постановки диагноза больные были моложе 21 года (средний возраст 4,7 лет). Пациенты получили лечение по протоколам группы CCD в клиниках США и Канады, целью исследования являлось определение частоты вторичных новообразований и выявление факторов риска, связанных с ними. Длительность терапии составила от 2 до 3 лет. Кумулятивные дозы рассчитывались для химиопрепаратов. Доза ЛТ варьировала от 6 до 12 Гр на спинной мозг и до 18 Гр при краниальном облучении (профилактика поражения ЦНС). ВО были диагностированы у 63 пациентов, включая опухоли ЦНС (19), солидные опухоли (20), ОМЛ (16), лимфомы (8); 63 ВО развились у 21 пациента с рецидивом ПО. Солидные опухоли были диагностированы в 39 случаях и включали опухоли ЦНС, щитовидной железы, молочной железы, околоушных желез, мягких тканей, меланому, рак кишечника, яичников, остеогенную саркому. Опухоли мозга были диагностированы у 19 пациентов (9 полиморфных глиобластом, 4 анапластических астроцитомы, 3 ПНЭО, 2 менингиомы и 1 медуллобластома). Среднее время между ПО и ВО — 7,1 год. Многофакторный анализ выявил, что краниоспинальное облучение ассоциировалось с повышенным риском опухоли мозга после лечения ОЛЛ. Мягкотканные саркомы были диагностированы у 4 пациентов. Среди них: РМС с поражением глаза, матки (эмбриональная) и мочевого пузыря (недифференцированная) — по 1 случаю, плеоморфная саркома таза у 4-го пациента. Пациенты с РМС матки получали ТКМ по поводу ОЛЛ. Мукоэпидермальные опухоли околоушных желез были диагностированы у 4 больных. Средний временной интервал между двумя опухолями составил 8,9 лет (5,2–15,8 года). Папиллярная карцинома щитовидной железы выявлена у 4 пациентов через 9,7 года после ОЛЛ. ЛТ в дозе 24 Гр ассоциировалась с повышенным риском ВО щитовидной железы. Вторичный лейкоз был диагностирован у 16 пациентов, из них у 14 — ОМЛ. Средний возрастной интервал между двумя опухолями составил 3 года. Тринадцать из 14 событий имели место в первые 5 лет после ОЛЛ, а после 10 лет не было отмечено ни одного случая ОМЛ. Применение циклофосфамида или антрациклинов не являлось значительным фактором риска развития ОМЛ. НХЛ были диагностированы у 6 пациентов. Средний временной интервал между двумя опухолями составил 3,1 года. ЛХ была диагностирована у 2-х пациентов в первые 3 года наблюдения. Риск был наибольшим у пациентов с рецидивом ОЛЛ, у больных, получивших ЛТ, и

у женщин. Таким образом, многофакторный анализ выявил, что женский пол, краниальное облучение и рецидив ПО независимо друг от друга ассоциировались с повышенным риском развития ВО.

По данным итальянского регистра, у 16 540 пациентов (12 731 — лейкозы, 1 246 — ЛХ, 2 563 — НХЛ) после наблюдения в течение около 6,5 года выявлено 133 ВО. Наиболее частыми ВО после лейкоза являлись опухоли мозга, НХЛ, РЩЖ; после ЛХ — РЩЖ, рак молочной железы, опухоли кожи , после НХЛ — РЩЖ, опухоль ЦНС. Общая частота возникновения ВО составила 2,5% через 30 лет. Основными факторами риска ВО явились ЛТ и ПХТ. В 80% случаев ВО развивались в местах, входивших в зону облучения. Имеются данные о лейкозах, связанных с ингибиторами топоизомеразы II и алкилирующими соединениями. К алкилирующим агентам относятся циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин, карбоплатин, бусульфан, мелфалан, прокарбазин. Вторичные миелодисплазии и вторичные лейкозы после использования алклирующих препаратов имеют латентный период от 4 до 7 лет. В этих случаях имеют место делеции 5-й или 7-й хромосомы. К ингибиторам топоизомеразы II относятся эпиподофиллотоксины (этопозид и тенипозид), а также доксорубицин. Лейкозы после использования эпиподофиллотоксинов имеют более короткий латентный период (1–3 года). У детей, получивших терапию по поводу солидных опухолей, таких как СЮ и РМС, была выявлена дозозависимая связь между применением алкилирующих препаратов и риском развития лейкоза. Алкилирующие агенты повышают риск вторичных лейкозов в 5 раз, и риск возрастает в 24 раза у пациентов, получивших алкилирующие препараты в очень высоких дозах. Вторичные ОМЛ отмечаются менее чем в 3% случаев у пациентов с герминогенными опухолями, получавшими этопозид в дозе менее 2 г/кв. м. Риск возрастает до 11% у пациентов, которым была применена доза более 2 г/кв. м. Алкилирующие агенты могут потенцировать риск ВО костей при использовании их с ЛТ. Относительный риск ВО костей после ЛТ составил 2,7%, однако при добавлении к терапии алкилирующих агентов относительный риск увеличился до 4,7%.

Риск возникновения ВО возрастает в 2 раза при проведении комбинированного лечения. Латентный период варьирует от 3 до 16,5 года.

По данным НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, с 1977 по 2008 г. включительно получили лечение 13 392 первичных больных злокачественными новообразованиями. В общей сложности 5- летняя выживаемость составила 56,5% (6 950) больных. У части пациентов (1,2%) в различные сроки от окончания специального лечения по поводу ПО отмечено развитие ВО. В исследование были включены лица, в детстве излеченные от злокачественных новообразований, с целью характеристики отдаленных последствий противоопухолевого лечения. Проанализированы данные 86 (1,2%) пациентов с острыми лейкозами, ЛХ, НХЛ, нейробластомой, саркомами мягких тканей, злокачественными опухолями костей, ЦНС и нефробластомой из группы излеченных, у которых в различные сроки от окончания противоопухолевой терапии по поводу ПО диагностирована ВО.

У пациентов с ВО развитие ПО в изучаемой группе диагностировалось во всех возрастных группах. Наибольшее количество ПО диагностировано в возрасте 3–7 лет (34,8%) и в препубертатном периоде (30,5%), у детей младшего возраст (до 3 лет) ПО развилась у 12,7%, в пубертатном периоде у 22%, возраст заболевших в среднем составил 6,5 года. ПО солидного генеза были у 52,3% больных, у остальных ПО явились гемобластозы 47,7%. Среди впервые диагностированных опухолей солидного генеза наиболее часто встречались нефробластома — 13 (28,8%), ретинобластома — 9 (20%), у 8 (17,7%) выявлена саркома мягких тканей, далее следуют СЮ — 6 (13,3%), опухоли яичника — 3 (6,6%) и по одному наблюдению злокачественные опухоли носоглотки, меланома, опухоли головного мозга, РЩЖ, нейробластома, герминогенные опухоли.

В качестве ПО среди гемобластозов наиболее часто отмечен ОЛЛ в 20 (51,2%) случаях, несколько реже диагностирована ЛХ — 13 (33,3%), НХЛ — 6 (15,3%), по одному случаю ОМЛ и ЛКГ.

Данные о проведенном противоопухолевом лечении. Лечение всех пациентов по поводу ПО состояло из ПХТ, включавшей алкилирующие агенты, антрациклины, а в последние 10 лет — препараты платины, вепезид.

Хирургический метод лечения ПО был применен 42 детям с солидными опухолями, при этом у 40 операция проведена радикально. В 2-х случаях операция закончилась биопсией. Из 41 больного с гемобластозами оперированы 12.

В программном лечении ПО 62 (72%) детям была проведена стандартная ЛТ в СОД 12–30 Гр. Направленность облучения варьировала и характеризовалась следующими данными: на ложе опухоли ЛТ проведена 44 больным, на ложе опухоли и область метастазирования — 12, на область метастазирования — 6. До операции облучение проведено 9 пациентам, остальным — в послеоперационном периоде. Для каждого включенного в исследование оценивалась доза облучения, поглощенная органом или областью, на которую проводилось воздействие. Облучение входило в программу лечения 72% пациентов с ПНЭО, СЮ, нефробластомой, нейробластомой, РМС и ОЛЛ (с целью профилактики поражения ЦНС).

ВО среди лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний, чаще диагностировались у девочек — 51 (59,3%), по сравнению с мальчиками, соотношение составило 1,45 : 1. По генеалогическим данным, в 94,1% случаев ВО расценены как мутации *de novo*, и лишь в 5 (5,8%) наблюдениях у лиц, в детстве излеченных от билатеральной ретинобластомы, выявлена герминальная мутация гена Rb1.

Период от окончания специального противоопухолевого лечения по поводу ПО до выявления ВО варьировал в широких пределах: от 9 до 216 мес., в среднем составив 8,5 года.

Показатель частоты ВО составил 1,2% от числа всех лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний за указанный период времени (табл. 26.2).

У пациентов с солидными опухолями чаще диагностированы ВО солидного генеза. Показатель частоты ВО солидного генеза составил 0,64% от числа всех

Таблица 26.2. Характеристика вторых опухолей у пациентов с первичной опухолью солидного генеза (n = 45)

Первая опухоль	Вторая опухоль
Нефробластома (13)	Злокачественная невринома (1) РМС влагалища (1) РЩЖ (3) Ангиосаркома (1) Липосаркома (1) ОЛЛ (2) НХЛ (1)
Ретинобластома (9)	Нефробластома (1) Остеосаркома (1) Злокачественная гистиоцитома (1) РМС мягких тканей (2) РЩЖ (1) ЛКГ (1) ОЛЛ (1)
РМС и другие опухоли мягких тканей (8)	Рак молочной железы (2) Нефробластома (1) Рак слюнных желез (1) РЩЖ (3) ЛХ (1)
СЮ (6)	Параоссальная саркома (1) ОЛЛ (1) ОМЛ (4)
Злокачественная опухоль носоглотки (1)	Нейробластома заднего средостения (1)
Злокачественная опухоль яичника (3)	Остеосаркома (1) Рак молочной железы (2)
Нейробластома (2)	Рак молочной железы (2)
Меланома (1)	ОЛЛ (1)
РЩЖ (1)	РМС (1)
Злокачественная опухоль головного мозга (1)	Нейробластома заднего средостения (1)

лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, в то время как аналогичный показатель у пациентов с гемобластозами составил 0,56% (табл. 26.3).

Анализ данных о характере ВО у больных, излеченных от гемобластозов, выявил следующие параллели: у лиц , излеченных от ОЛЛ (20), чаще диагностированы ВО солидного генеза (17), при ЛХ (13) — чуть более, чем половину ВО солидного генеза (9), гемобластозы (8).

Диспансерное наблюдение за больными анализируемой группы позволило констатировать у них среднюю продолжительность ремиссии ПО 99,4 мес.

Следует отметить, что период от окончания специального противоопухолевого лечения до выявления ВО варьировал в широких пределах от 12 до 216 мес. и в среднем составил 122 мес.

В терапии ВО использовались классические методы лечения онкопатологии. Так, оперативное вмешательство было у 63 (73%) больных. ПХТ с включением в программу лечения вепезида, препаратов платины, цитозара использо-

Таблица 26.3. Характеристика вторых опухолей у пациентов с гемобластозами (n = 41)

Первая опухоль	Вторая опухоль
ОЛЛ (20)	РЩЖ (8) Медуллобластома мозжечка (4) Рак молочной железы (3) Меланома (1) Базалиома кожи (1) ЛХ (3)
ЛХ (13)	РЩЖ (9) НХЛ (2) ОМЛ (2)
НХЛ (6)	РЩЖ (2) Гепатоцеллюлярный рак (1) Нейрогенная опухоль носоглотки (1) Астрацитома (1) ПНЭО (1)
ОМЛ (1)	Рак яичника (1)
ЛКГ (1)	ХС кости (1)

валась у 42 (48%) больных. У 43 (50%) пациентов для лечения ВО применялась не только ПХТ, а также оперативное лечение и ЛТ.

В результате лечения ВО у лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний, в 65% случаев достигнут полный клинический эффект, полная ремиссия (табл. 26.4). При этом средние показатели продолжительности ремиссии у живущих больных анализируемой группы составили 26,5 мес., в то время как рецидивы наблюдались у 15 (17%), метастазирование опухоли у 3 (3,6%) с неблагоприятным течением ВО, в среднем диагностированы через 6 мес. от окончания противоопухолевой терапии и начала диспансерного наблюдения. Продолжительность жизни всех наблюдавшихся с ВО больных варьировала от 7 до 192 мес., в среднем составив 52,5 мес.

В целом, при проведении статистического анализа на январь 2009 г. более высокая встречаемость ВО была отмечена в группе лиц, излеченных в детстве от злокачественных новообразований, чем в общей популяции здоровых детей. Наибольший риск развития в качестве ВО был установлен при РЩЖ (31%), раке молочной железы (10,4%), опухолях костей (5,8%).

Анализ частоты развития рака молочной железы (у 12 из 51) среди женщин, излеченных от злокачественных опухолей в детстве, показал, что наиболее часто рак молочной железы развивался, если проводилась ЛТ на грудную клетку по поводу ЛХ или НХЛ, сарком или нефробластомы. Кроме того, в эту группу входили также лица, излеченные в детстве от сарком, в программу лечения которых не включалась ЛТ.

Среди пациентов, излеченных в детстве от НХЛ, факторами риска развития ВО были: локализация опухоли в средостении, женский пол, ЛТ с вовлечением области молочных желез или щитовидной железы, первичный диагноз ЛХ, опухоли ЦНС, почек, саркомы, включение в программу терапии цитарабина, высокие дозы антрациклиновых агентов.

Таблица 26.4. Результаты лечения вторых опухолей у лиц, излеченных в детстве от онкологических заболеваний (n = 86)

Результат лечения	Количество больных	
	Абс.	%
Ремиссия полная	56	65
Ремиссия частичная	5	5,8
Стабилизация процесса	3	3,6
Прогрессирование	18	21
Нет данных	4	4,6
Всего	86	100

Как было показано выше, ЛТ повышала риск развития ВО. В ходе анализа данных о проведенном лучевом воздействии показана роль ЛТ в формировании некоторых вариантов ВО. Дозозависимый эффект был наиболее ощутим, если возраст пациентов на момент установления диагноза был менее 10 лет. В данном исследовании не было установлено зависимости развития РЩЖ от проводимой ПХТ.

По нашим данным, проведенная ЛТ повышала риск ВО, что согласуется с ранее опубликованными данными о роли дозы лучевого воздействия. Щитовидная железа является высокочувствительной к ионизирующей радиации, но дозозависимые эффекты ранее не были полностью охарактеризованы. В данном исследовании впервые было показано снижение риска ВО, обусловленных высокими дозами ЛТ, при лечении солидных опухолей.

Глава 27 Вакцинация детей с солидными опухолями

Эра вакцинопрофилактики, начало которой заложено работами английского врача Э. Дженнера, связана как с революционными открытиями и успехами, так и с неудачами. Ушедший в историю XX в. продемонстрировал впечатляющие успехи вакцинопрофилактики. В глобальном масштабе ликвидирована оспа, на ряде территорий — полиомиелит. В некоторых странах регистрируются лишь единичные случаи управляемых инфекций. Вместе с тем к началу XXI в. человечество стало вакцинозависимым: прекращение или неполный охват профилактическими прививками приводит к тому, что заболеваемость управляемыми инфекциями не только не снижается, а возрастает, приводя порой к развитию эпидемий, например, эпидемия дифтерии в России в конце XX в. С другой стороны, все это привело к значимому пересмотру стратегии и тактики борьбы с инфекциями, а главное — к повышению грамотности населения в области вакцинопрофилактики.

В настоящее время календарь профилактических прививок России включает вакцинацию против 11 инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, гепатит В, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, паротит, краснуха, гемофильная В-инфекция, грипп (табл. 27.1).

В последние годы значительно снизились противопоказания к вакцинации детей с онкологическими заболеваниями. Основной причиной, по которой детям с онкологическими заболеваниями в России не проводится вакцинация, является боязнь развития осложнений. Вместе с тем в настоящее время доказанным является факт, что использование инактивированных вакцин у детей со злокачественными новообразованиями даже на этапе проведения

Таблица 27.1. Национальный календарь профилактических прививок России

Возраст	Наименование прививки
12 часов	Первая вакцинация — гепатит В
3–7 дней	Вакцинация — туберкулез
1 мес.	Вторая вакцинация — гепатит В
3 мес.	Первая вакцинация — дифтерия Первая вакцинация — коклюш Первая вакцинация — полиомиелит Первая вакцинация — столбняк, гемофильная В-инфекция
4,5 мес.	Вторая вакцинация — дифтерия Вторая вакцинация — коклюш Вторая вакцинация — полиомиелит Вторая вакцинация — столбняк, гемофильная В-инфекция
6 мес.	Третья вакцинация — гепатит В Третья вакцинация — дифтерия Третья вакцинация — коклюш Третья вакцинация — полиомиелит Третья вакцинация — столбняк, гемофильная В-инфекция
12 мес.	Вакцинация — корь Вакцинация — краснуха Вакцинация — паротит
18 мес.	Первая ревакцинация — дифтерия Первая ревакцинация — коклюш Первая ревакцинация — полиомиелит Первая ревакцинация — столбняк, гемофильная В-инфекция
20 мес.	Вторая ревакцинация — полиомиелит
6 лет	Ревакцинация — корь Ревакцинация — краснуха Ревакцинация — паротит
7 лет	Вторая ревакцинация — дифтерия Вторая ревакцинация — столбняк Ревакцинация — туберкулез
13 лет	Ранее непривитые — гепатит В Вакцинация (девочки) — краснуха
14 лет	Третья ревакцинация — дифтерия Третья ревакцинация — полиомиелит Третья ревакцинация — столбняк Ревакцинация — туберкулез
Взрослые	Ревакцинация каждые 10 лет от момента последней ревакцинации — дифтерия Ревакцинация каждые 10 лет от момента последней ревакцинации — столбняк

противоопухолевой терапии является безопасным. Напротив, живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, желтой лихорадки, оральная вакцина против полиомиелита противопоказаны больным, получающим иммуносупрессивную терапию. Это связано с возможным развитием тяжелых инфекций, обусловленных вакцинальным штаммом микроорганизма, на фоне иммуносупрессии. Исключение составляет вакцина против ветряной оспы, которая рекомендована для вакцинопрофилактики иммунокомпрометированных пациентов при соблюдении особых условий вакцина-

ции. Во многих зарубежных странах злокачественные новообразования не являются показанием к отмене плановых профилактических прививок инактивированными вакцинами. В рекомендациях по вакцинации иммунокомпрометированных больных, опубликованном Королевским колледжем педиатрии и здоровья детей Великобритании (Royal College of Pediatrics and Child Health), указывается на необходимость продолжения вакцинопрофилактики всех пациентов со злокачественными новообразованиями согласно срокам, указанным в календаре профилактических прививок. Вакцинация может проводиться детям, находящимся в удовлетворительном состоянии, под которым понимают отсутствие инфекционных осложнений и выраженной органной токсичности, и при предполагаемом сохранении стабильного состояния в течение последующих 3 нед. Авторы признают, что эффективность подобного подхода не доказана, однако у части пациентов могут выработаться протективные уровни антител. Консультативный совет по иммунизации США (Advisory Committee On Immunization Practices — ACIP) подчеркивает, что противоопухолевая терапия не является противопоказанием к использованию инактивированных вакцин. Тем не менее эксперты не рекомендуют проведение вакцинации на фоне химиолучевой терапии, поскольку иммунный ответ на вакцинацию может быть недостаточным. Пациенты, вакцинированные в течение 2 нед. до начала или в процессе иммуносупрессивной терапии, должны рассматриваться как невакцинированные, и им показана ревакцинация в сроки не ранее 3 мес. от момента окончания терапии.

Дети, имеющие в анамнезе онкологические заболевания, относятся к «группе риска» заражения инфекционными агентами, в связи с чем они нуждаются в защите от инфекционных болезней в первую очередь.

Вакцинация против гепатита В. Установлено, что дети со злокачественными заболеваниями вне зависимости от числа ранее проведенных прививок и давности окончания терапии утрачивают антитела к гепатиту В в 51,3% случаев. Невакцинированные дети с онкологическими заболеваниями должны быть привиты против гепатита В детей сразу после установления диагноза, так как прививка достоверно снижает риск инфекции (с 26,6 до 2,6%, $p < 0,01$).

Иммунизация детей с солидными злокачественными опухолями во время ПХТ стандартной дозой вакцины против гепатита В и по ускоренной схеме 0–1–2–6 мес. приводит к выработке специфических антител в 50–94% случаев с превышением минимального протективного уровня антител (10 МЕ/л) в 24–28 раз ($p > 0,05$).

Сочетанная вакцинация против гепатита В с иммуномодулятором имунофан не приводит к повышению средней геометрической титров антител по сравнению с моновакцинацией, превышая минимальный протективный уровень в 46–54 раза ($p > 0,05$) при одинаковом уровне сероконверсии.

Включение иммуномодулятора полиоксидоний в схему вакцинации против гепатита В приводит к достоверному повышению средней геометрической титров антител ($p < 0,05$) при одинаковом с моновакцинацией уровне

сероконверсии. При этом среднее значение титра антител превышает минимальный протективный уровень в 58 раз.

Влияние иммуномодулятора гепон на вакцинацию против гепатита В у детей с солидными злокачественными опухолями во время ПХТ определяется достоверным повышением средней геометрической титров антител по сравнению с детьми, получающими только вакцину ($p < 0,05$) при неизменном показателе сероконверсии. При этом среднее значение уровня антител превышает минимальный протективный уровень в 60 раз.

Следовательно, вакцинация против гепатита В в сочетании с иммуномодуляторами детей с солидными злокачественными опухолями во время ПХТ приводит к снижению заболеваемости гепатитом В в 2,5 раза по сравнению с вакцинированными без иммуномодулятора детьми и в 8 раз по сравнению с невакцинированными.

Вакцинация с введением бустерной дозы вакцины против гепатита В безопасна и эффективна. У 72,2% детей антителообразование происходит по типу вторичного иммунного ответа; 27,8% детей требуют дополнительного введения 2–3 доз вакцины для достижения защитных титров антител.

Таким образом, вакцинация против гепатита В детей с онкологическими заболеваниями, ранее не привитых, должна проводиться по ускоренной схеме 0–1–2–6 мес. Для вакцинации могут быть использованы рекомбинантные вакцины, такие как комбиотех, энджерикс В, регевак и др. Первую дозу вакцинного препарата целесообразно вводить до начала лечения основного заболевания, остальные дозы — в перерывах между курсами ПХТ, при восстановлении показателей периферической крови. Для эффективной и длительной защиты против гепатита В детей с онкологическими заболеваниями, получающих комплексную противоопухолевую терапию, рекомендуется сочетанное введение вакцины и иммуномодуляторов полиоксидоний или гепон. Полиоксидоний вводится однократно в течение трех дней до и в день вакцинации, из расчета 0,15 мг на кг массы тела ребенка внутримышечно. Гепон — за день до и в день каждой вакцинации сублингвально, в дозе 3–6 мг соответственно возрасту.

Детям со злокачественными новообразованиями, вакцинированным против гепатита В до установления диагноза, необходимо проведение дополнительной вакцинации против гепатита В перед началом лечения с учетом уровней специфических антител.

Вакцинация против коклюша. Вакцинопрофилактика коклюша может проводиться бесклеточной коклюшной вакциной не ранее 6 мес. после окончания лечения в соответствии с графиком вакцинации.

Вакцинация против дифтерии и столбняка. При анализе клинического течения поствакцинального периода у пациентов, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, привитых против дифтерии и столбняка, не выявлено отличий от такового у здоровых детей. При контрольном обследовании в НИИ ДОГ, включающем осмотр врачом-онкологом, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства,

рентгенографию грудной клетки, а также дополнительные исследования в соответствии с нозологической формой перенесенного опухолевого процесса, признаков рецидива и метастазирования в течение года после иммунизации, выявлено не было.

Исследование уровня антител против дифтерии и столбняка у детей, закончивших первичный курс менее 5 лет назад, продемонстрировало, что исходные показатели достигали защитных значений (титр противодифтерийных антител > 1 : 40, противостолбнячных антител > 1 : 20), несмотря на перенесенное онкологическое заболевание и комплексное противоопухолевое лечение, обладающее иммуносупрессивным действием.

Через 1 мес. после ревакцинации препаратом АДС-М отмечен интенсивный синтез антител к дифтерии, которые регистрировались в титрах от 1 : 320 до 1 : 10 240, а к столбняку — от 1 : 1 280 до 1 : 10 240. Через 6 мес. титры антител сохранялись почти в тех же значениях.

Таким образом, дети, перенесшие солидные злокачественные заболевания, подлежат вакцинации всеми препаратами, содержащими дифтерийный и столбнячный анатоксины, такими как АДС, АДС-М, АКДС и др., согласно имеющимся инструктивным документам. Вакцинацию детей рекомендуется проводить через 4–6 мес. после окончания специфического противоопухолевого лечения. При неблагоприятной эпидемиологической ситуации возможно проведение иммунизации в более короткие сроки клинической ремиссии с учетом индивидуальных особенностей. Перед иммунизацией рекомендуется комплексное обследование у врача-онколога для исключения рецидива и метастазирования злокачественного новообразования. У детей, которые до выявления онкологического заболевания были полностью или частично вакцинированы, целесообразно исследовать уровень антител против дифтерии и столбняка с целью выбора правильной тактики вакцинации. При отсутствии защитных уровней антител (противодифтерийных — менее 1 : 40, противостолбнячных — менее 1 : 20 (РПГА) или при их низких протективных значениях (40–160 и 20–80 соответственно) рекомендуется однократная вакцинация препаратами АДС, АДС-М или АКДС (с учетом возраста ребенка). Через 1–1,5 мес. после вакцинации желательно исследовать уровень специфических антител для решения вопроса о необходимости дополнительного введения вакцинного препарата.

Дети, начинающие первичный курс иммунизации, прививаются по стандартным схемам вакцинации АДС-М, АДС-анатоксинами: 2 прививки с интервалом 30–45 дней с последующей ревакцинацией через 6–9 мес. для АДС-М- или 9–12 мес. для АДС-анатоксинов. Первичная вакцинация детей до 4-х лет проводится АКДС вакциной или аналогами, содержащими бесклеточный коклюшный компонент. При контрольном диспансерном наблюдении у онколога через 6–12 мес. после завершенного курса вакцинации целесообразно исследовать уровень антител против дифтерийного и столбнячного анатоксинов для оценки индивидуальной эффективности проведенной иммунизации.

Вакцинация против полиомиелита. Вакцинация против полиомиелита детей, перенесших онкологическое заболевание, может проводиться инактивированной вакциной против полиомиелита имовакс полио через 4–6 мес. после окончания комплексного противоопухолевого лечения.

У детей, получивших весь комплекс противоопухолевых мероприятий и вакцинированных против полиомиелита до выявления злокачественного новообразования, протективные уровни антител регистрировались к трем серотипам вируса полиомиелита в 11% случаев. После ревакцинации защитные уровни антител к трем серотипам вируса полиомиелита регистрировались в 85% случаев. При этом у большинства больных они персистировали по меньшей мере 12 мес. от момента ревакцинации.

Вакцинацию против гемофильной типа B-инфекции пациентам со злокачественными новообразованиями рекомендуется проводить через 4–6 мес. после завершения терапии с учетом возраста пациента. У ранее вакцинированных пациентов исходные протективные уровни антител к *Haemophilus influenzae* тип *b* регистрировались у 87%. После ревакцинации защитные уровни антител определялись в 93% случаев. При этом у большинства больных протективные уровни антител персистировали по меньшей мере 12 мес. с момента ревакцинации. Дополнительное введение бустерной дозы вакцины данной категории пациентов определяется индивидуально.

Вакцинация против гриппа. Дети со злокачественными новообразованиями подлежат ежегодной вакцинации против гриппа с использованием инактивированных вакцин. У пациентов, получающих иммуносупрессивную ХТ, может быть снижен иммунный ответ по сравнению со здоровыми детьми. Показано, что оптимальными сроками вакцинации против гриппа является более 3 нед. после завершения ХТ или поддерживающей дозы, при содержании гранулоцитов и лимфоцитов крови $1{,}0 \times 10^9$/л или больше.

Живые вакцины противопоказаны больным, получающим иммуносупрессивную терапию. Тем не менее эксперты в США считают возможным возобновление вакцинации через 3 мес. от окончания специального лечения у отдельных пациентов при условии восстановления иммунных функций. Однако для большинства больных подобный подход неприменим, поэтому во многих странах сроки возобновления вакцинации с использованием живых вакцин варьируют 6 до 12 мес.

Вакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи. Установлено, что дети со злокачественными заболеваниями вне зависимости от количества проведенных ранее прививок и давности окончания терапии утрачивают антитела к кори в 48,5% и к паротиту в 62,5% случаев.

Ревакцинация детей с онкологическими заболеваниями против кори и эпидемического паротита протекает благоприятно у 81,1 и 100,0% привитых соответственно. Применение полиоксидония, как и введение дополнительных доз вакцин, не влияет на клинические проявления вакцинального процесса. Ревакцинация против кори эффективна в 61,9%, а против эпидемического паротита — в 72,2% случаев. Введение полиоксидония за 5 дней до

и после прививки увеличивает сероконверсию на 22,3–23,0% соответственно. Дополнительная ревакцинация (введение третьей дозы вакцины) против кори неэффективна; против эпидемического паротита вызывает 100% сероконверсию.

Данных о переносимости вакцины против краснухи у пациентов со злокачественными новообразованиями недостаточно. Можно предположить, что ее ассоциация с вакцинами против кори и эпидемического паротита является также безопасной и эффективной, как при введении моновакцин.

Дети с онкологическими заболеваниями после завершения терапии должны быть обследованы на наличие антител и при их отсутствии могут быть привиты через 4–6 мес. после окончания консолидирующей терапии под контролем антителообразования. Для вакцинации могут быть использованы живые аттенуированные моновакцины против кори (ЖКВ), эпидемического паротита (ЖПВ), ассоциированная дивакцина против кори и эпидемического паротита или ассоциированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи. С целью повышения сероконверсии и уровней специфических антител при вакцинации живыми вакцинами целесообразно назначать один из иммуномодуляторов, таких как полиоксидоний, за 5 дней до иммунизации и через день после прививки. Для создания защитных уровней антител против эпидемического паротита разрешено введение дополнительной (третьей) дозы вакцины.

Вакцинация против пневмококковой инфекции. Иммунокомпрометированные пациенты имеют повышенный риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями и, прежде всего, пневмококком. Наибольший риск сохраняется у больных с онкогематологическими заболеваниями, в связи с чем им рекомендуют проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции. Необходимо отметить, что во многих странах вакцинация против пневмококка включена в национальные календари профилактических прививок и проводится рутинно. В настоящее время в зависимости от возраста пациента используются как 23-валентная полисахаридная вакцина, так и конъюгированные пневмококковые вакцины (7, 10 и 13-валентные). Следует отметить, что полисахаридная пневмококковая вакцина рекомендована к использованию у детей старше двух лет. Ранее не вакцинированным пациентам со злокачественными новообразованиями рекомендовано введение пневмококковой вакцины до начала противоопухолевой терапии. В случае, если проведение вакцинации в момент постановки диагноза невозможно, то ее проводят через 4–6 мес. после окончания лечения.

Вакцинация детей в возрасте до 2 лет проводится только конъюгированной вакциной, начиная с 2-месячного возраста с введением трех доз вакцины с интервалом в 4–6 нед. и однократной ревакцинацией на втором году жизни. Детям в возрасте 24–59 мес. рекомендуется двукратное введение конъюгированной вакцины с интервалом в 8 нед. с последующим введением полисахаридной вакцины через 8 нед. Последующее введение вакцины определяется индивидуально.

Вакцинация против ветряной оспы. Показано, что живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы является эффективной и безопасной при использовании у иммунокомпрометированных больных. Основной побочный эффект, развивающийся у 50% больных, — появление ветрянкоподобной сыпи примерно через 1 мес. после вакцинации. В подобных случаях используется ацикловир. Сероконверсия отмечается у более 95% больных после двукратного введения вакцины. Вакцинация больных приводит к уменьшению частоты встречаемости ветряной оспы и *Herpes zoster*, а в случае развития инфекции, вызванной «диким» штаммом вируса, — к легкому течению заболевания. В настоящее время в США и Канаде данная вакцина разрешена к использованию у детей, получающих поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ. Условиями проведения вакцинации является ремиссия более 12 мес., число лимфоцитов более $1{,}2 \times 10^9$/л, возможность прерывания терапии на 1 нед. до и 1 нед. после вакцинации. Рекомендовано введение двух доз вакцины с интервалом 1–3 мес.. Большинство исследователей едины во мнении, что использование данной вакцины возможно только при наличии клинического протокола.

Пациенты, получающие терапию иммунодепрессантами (включая кортикостероиды) по поводу злокачественных солидных опухолей, предрасположены к заболеванию ветряной оспой в тяжелой форме.

У пациентов из группы высокого риска уровень сероконверсии составляет 80%, а у пациентов с лейкозом — примерно 90%. В связи с этим им рекомендуется мониторинг титров антител к вирусу ветряной оспы для принятия решения о необходимости ревакцинации.

Однако установлено, что заболеваемость ветряной оспой среди вакцинированных пациентов с лейкозом была ниже, чем у невакцинированных.

Таким образом, пациентам с острым лейкозом, пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями и пациентам, получающим терапию иммунодепрессантами и ЛТ, вакцинация проводится в состоянии полной гематологической ремиссии основного заболевания. При этом необходимо удостовериться, что общее количество лимфоцитов составляет не менее 12×10^9/л и отсутствуют симптомы, указывающие на недостаточность клеточного иммунитета.

Если вакцинацию пациентов планируется провести в острой фазе лейкоза, необходимо прервать ХТ на неделю до и неделю после вакцинации. Не следует проводить вакцинацию в период проведения ЛТ.

Вакцинация против менингита. Пациенты со злокачественными новообразованиями имеют повышенный риск менингококковой инфекции. Канадский национальный консультативный комитет по иммунизации и Канадское детское общество рекомендуют вакцинацию против менингококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины для всех детей, начиная с 2-месячного возраста. Американская академия педиатрии рекомендует вакцинацию с использованием либо менингококковой полисахаридной четырехвалентной вакцины (MPSV4) (с 2-х лет), либо четырехвалентной конъюгированной вакцины для лиц повышенного риска заболевания.

Уровни антител у больных со злокачественными новообразованиями оценивались до ревакцинации, через 2–4 нед. и 12 мес. после. Анализ выявил, что защитные уровни антител к менингококку С регистрировались у 12% ранее вакцинированных пациентов. После ревакцинации протективные уровни антител к менингококку С регистрировались у 96% привитых. При этом у большинства больных протективные уровни антител персистировали по меньшей мере 12 мес. от момента ревакцинации.

Таким образом, больных со злокачественными новообразованиями целесообразно защищать от менингококковой инфекции с помощью как конъюгированных, так и полисахаридных вакцин после завершения курса лечения.

Экстренная профилактика

Ветряная оспа. Вакцинацию проводят однократно 1-й дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 ч после контакта (предпочтительно в течение первых 72 ч).

Экстренная профилактика **столбняка** или **дифтерии** должна проводиться по жизненным показаниям. Всем требованиям эффективности и безопасности отвечает противостолбнячный или противодифтерийный человеческий иммуноглобулин, который вводится согласно инструкции. В последние годы накоплен положительный опыт лечения больных, получивших травмы, с помощью гемотрансфузии. Одновременно с заместительным действием перелитой крови может быть обеспечена и пассивная защита от столбняка, если кровь взята у привитого донора и имеет высокий титр антител к столбнячному анатоксину (1 : 640 и более по результатам реакции пассивной гемагглютинации).

Пациенты с онкологическими заболеваниями должны получить экстренную вакцинопрофилактику против **бешенства** при укусах животных, по жизненным показаниям в соответствии с рекомендациями по применению вакцины. ПХТ должна быть отложена как минимум на 1 нед. после прививки. Для экстренной профилактики бешенства у пациентов со злокачественными новообразованиями может применяться человеческий иммуноглобулин согласно инструкции по применению препарата.

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней у лиц, контактирующих с пациентами со злокачественными новообразованиями. Для эффективного контроля инфекций у детей со злокачественными новообразованиями недостаточно только мероприятий, направленных на самого пациента. Чрезвычайно важным является контроль инфекций у лиц, непосредственно контактирующих с ребенком, таких как родители и сиблинги. Лица, контактирующие с больными, должны быть полностью вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок. Кроме того, родственникам больного ребенка показана ежегодная вакцинация против гриппа инактивированной вакциной. Рассматриваются возможности вакцинации серонегативных членов семьи больного против ветряной оспы.

Использование вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита у родственников больного является безопасным. Введение оральной полиомиелитной вакцины противопоказано, что обусловлено возможностью выделения вакцинального штамма вируса через ЖКТ с последующим инфицированием иммунокомпрометированного больного. При случайной вакцинации членов семьи данной вакциной необходимо ограничение контактов с больным ребенком на срок 4–6 нед. В связи с отсутствием в Национальном календаре вакцинации против пневмококка целесообразно при наличии злокачественного новообразования одному из детей в семье вакцинировать сиблинга против пневмококковой инфекции, поскольку риск развития заболевания имеется не только у сиблинга (в большинстве случаев посещающего организованный детский коллектив), но и у ребенка со злокачественным новообразованием.

Глава 28 Реабилитация

Современные возможности высокотехнологичного противоопухолевого лечения детей с онкологическими заболеваниями позволили изменить ранее существовавшую формулировку цели специального лечения при онкопатологии «достичь улучшения в состоянии больного» на «достижение качественной жизни каждого пациента в процессе лечения и после выздоровления». Понятно, что такая постановка вопроса предполагает не только интенсификацию протоколов специального лечения детей с онкологическими заболеваниями, но и разработку научных принципов реабилитации данной категории больных с внедрением их в практику онкопедиатрии.

Современное состояние проблемы реабилитации в детской онкологии нельзя признать отвечающим требованиям современности. Она серьезно отстает от запросов практической онкопедиатрии. Как в организационном, так и качественном содержании существующих подходов, в реабилитации отражаются лишь медицинские аспекты последней, при этом отсутствует ее междисциплинарное содержание и системный подход к реализации на практике. Между тем в настоящее время уже нет необходимости доказывать актуальность последней. Это очевидно. Для успешного лечения тяжело больного ребенка, каким является ребенок с онкологическим заболеванием, необходимо в одинаковой степени решать как медицинские, так и психологические и социальные проблемы его и его семьи.

Разработка концепции современной реабилитации больных с онкопатологией для повышения эффективности противоопухолевой терапии детей данной категории и достижения качественной жизни их в процессе специального лечения и после выздоровления — актуальная проблема современной онкопедиатрии.

Реабилитация в детской онкологии имеет несколько основополагающих принципов, в том числе раннее, одновременно со специальным лечением, начало; продолжение на всех этапах, включая диагностику онкологического заболевания, все этапы специального лечения и отмену терапии, до выздоровления; междисциплинарный характер — медицинская, психологическая, социальная; включение в объект заботы не только больных детей, но и их родителей и, что очень важно, медицинского персонала онкологической клиники.

Для разработки основных принципов реабилитации необходимо представить себе обобщенный портрет пациентов с онкологическими заболеваниями на различных этапах течения болезни.

Первый этап — этап постановки диагноза онкологического заболевания у ребенка.

Первый визит в онкологическую клинику — это тяжелейший стресс для семьи. В обществе до настоящего времени бытует мнение о том, что детские онкологические заболевания фатальны. Других знаний об этой патологии у родителей нет. Ими овладевает шок от происходящего, неверие, стресс. Возникает острое чувство надвигающейся беды, неотвратимой утраты.

В то же самое время серьезные переживания испытывает и больной ребенок. Это возникшее непривычное чувство слабости, потери физической и интеллектуальной активности и, главное, боль, отодвигающая все, чем раньше жил ребенок, куда-то в неизвестность. Присоединяются тревога, связанная с неопределенностью, которая ожидает его в больнице, агрессивность. Страх усиливается в значительной степени после начала обследования. Диагностические процедуры, следующие одна за другой, болезненны, отдельные из них происходят в условиях отрыва от матери, создающих атмосферу беззащитности. Качество жизни и больного ребенка, и всех членов семьи стремительно снижается.

В этот период жизни все они, если даже отчетливо и не осознают этого сами, более всего нуждаются в психологической помощи. И эта помощь должна прийти к ним от врача, занимающегося диагностикой заболевания ребенка, и, в большей степени, от профессионального психолога. В данной ситуации главное, чего ожидают от них клиенты — это разъяснения происходящего.

Сообщение диагноза, тактики лечения и ожидаемого прогноза заболевания — прерогатива врача-клинициста. Врач в доступной форме, откровенно, на понятном языке должен разъяснить родителям и больному ребенку суть происходящего. Насколько серьезно заболевание ребенка, что такое детские онкологические заболевания, состояние отечественной детской онкологии в

настоящее время с акцентом на успехи, рассказать о высоком шансе на выздоровление у большинства заболевших этим тяжелым недугом детей. При этом классическим «этическим алгоритмом» при информировании об онкологическом заболевании следует считать много лет тому назад предложенный одним из основоположников отечественной онкологии Н.Н. Петровым: «Терминов "рак", "саркома" лучше избегать совершенно, заменяя их словами "опухоль", "инфильтрат" и др.».

Немаловажное значение уже на этом этапе работы с семьей имеет и разговор о принципах нелегкого, но эффективного специального лечения онкопатологии в педиатрии. Важно при этом расположить к себе больного ребенка и его родителей, установить с ними доверительный контакт, снять в процессе общения с ними их эмоциональную напряженность, успокоить, посочувствовать, при этом предложить им задать все интересующие их вопросы, неторопливо дав ответы на них. При сообщении родителям диагноза врачу важно вместо «лобового» сообщения жесткой истины взять на себя мучительную задачу сформулировать его таким образом, чтобы, не удаляясь от истины, сохранить для семьи надежду и мобилизовать их для радикального лечения. Одновременно с этим обязательно следует обсудить вопросы альтернативного лечения онкологических заболеваний, заведомо зная, что практически каждая семья, нередко отодвигая время начала специального лечения при этом, обращается в первые же дни за помощью к нетрадиционной медицине, пытаясь услышать другие, обнадеживающие слова. Наконец, важным психологическим приемом является предоставление информации семье заболевшего ребенка об излеченных от онкопатологии детях в данной клинике и других аналогичных стационарах, показать им их фото и использовать для этого другие наглядные материалы.

Ребенку на этапе диагностики заболевания очень большую пользу принесет дополнение к медицинским подходам обезболивания, использование различных психологических приемов уменьшения боли, среди которых можно назвать отвлекающие методики, куклотерапию, использование ресурсов реабилитационных площадок, комнат и др.

Следующий этап в жизни больного онкологическим заболеванием ребенка и его семьи — этап противоопухолевого лечения. Это первая и последующие госпитализации, различной продолжительности пребывание его в специализированной клинике, специальное лечение, различные его виды (хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое, ТГСК).

Онкологическое заболевание, как и любая другая серьезная, угрожающая жизни болезнь, представляет собой экстремальную жизненную ситуацию, которая оказывает специфическое воздействие на личность и поведение пациента и предъявляет повышенные требования к возможностям его противостоять болезни и адаптироваться в период диагностики, лечения и после нее.

Обобщенный портрет больного ребенка на данном этапе течения болезни характеризуется следующим. У него сохраняются многочисленные страхи (страшного диагноза, ухудшения самочувствия в процессе лечения, жестоких

медицинских процедур, смерти), формируются признаки посттравматического синдрома. Ребенок эмоционально неустойчив, выражает приступы агрессивности, гнева, манипулирует окружающими, в то же время нередко испытывает чувство вины перед родителями, перед всеми. Острый дефицит общения, прежде всего со своими здоровыми сверстниками, отрыв от школы приводит ребенка к ощущению одиночества и социальной заброшенности. Ему трудно принять сложности меняющегося под воздействием заболевания образа «физического Я», изменений внешности, обусловленных специальной терапией. Развиваются психосоматические расстройства. Депрессия, связанная не только с самим онкологическим заболеванием, его терапией, но и недостаточной социальной поддержкой.

Образные представления о болезни и лечении и концепция болезни у детей с онкологической патологией являются свернутыми. Работа психолога с пациентами данной категории должна быть ориентирована на формирование у них системы эффективной психологической саморегуляции, коррекцию дезадаптивных тенденций в период лечения онкологического заболевания. Одним из важных условий для этого является более полное информирование пациентов о сущности болезни и принципах ее лечения, возможных побочных проявлениях каждой диагностической и лечебной процедуры. С фактором осведомленности ребенка по этим вопросам связана его лучшая адаптация (снижение или полное отсутствие агрессивности и восприятия ситуации как враждебной и угрожающей).

И на данном, новом для ребенка, этапе переживания болезни лечащий врач и психолог вновь должны действовать в тандеме. Общеизвестно положение, по которому консультирование психолога происходит и будет иметь ожидаемый эффект лишь при наличии запроса на таковую помощь от родителей или от самих больных детей, понятно, что в последних случаях только от пациентов старшего или подросткового возраста. Лечащий врач ребенка, практически за редчайшим исключением, имеющий непререкаемый авторитет у больного и его родителей, может облегчить ситуацию подготовки их к встрече с психологом. На наш взгляд, консультирование психолога должно назначаться лечащим врачом так же, как назначаются необходимые протокольные лечебные и диагностические процедуры. Когда консультирование состоится, тогда психологическая реабилитация станет непременным элементом терапии тяжело больного ребенка.

В комплексе психологической реабилитации ребенка с онкологическим заболеванием на этапе специального противоопухолевого лечения должно оставаться использование приемов уменьшения боли, различных видов арттерапии (рисование, конструирование, кукольный театр, лепка, плетение бисером, музыкальная и библиотерапия), дополнительно включаются аутотренинги с установкой на выздоровление, консультирование индивидуальное и в группах, использование ресурсов сенсорных комнат.

Необходимо заметить, что существенную роль в способности ребенка справляться с кризисной ситуацией диагностирования и лечения онкологи-

ческого заболевания играет родительское отношение. Оно может как способствовать, так и препятствовать эффективной саморегуляции и психологической адаптации тяжело больного ребенка. Наиболее желательными с точки зрения психологической адаптации и эффективной саморегуляции являются кооперативные отношения между родителями и ребенком. Они способствуют активизации процессов когнитивной оценки и снижению эмоциональной напряженности, в то же время инфантилизация и авторитарное отношение оказывают противоположное влияние, особенно на подростков. Отвергающее родительское отношение блокирует необходимые в сложившейся ситуации изменения совладающего поведения, вызывает его «консервацию» и препятствует оптимальному функционированию саморегуляции пациента.

Социальная реабилитация больного ребенка на этапе противоопухолевого лечения строится на его результатах тестирования по опросникам изучения качества жизни, при этом на ведущие места выходят разработка и внедрение стратегии школьного обучения на период стационарного лечения ребенка, организация досуга детей

Медицинская, как и психологическая, реабилитация ребенка с онкологическим заболеванием начинается также с самых первых дней госпитализации. Это сопроводительная терапия на всех этапах специальной противоопухолевой терапии, лечебная гимнастика и лечебная физкультура по стихании острых клинических проявлений заболевания, коррекция психосоматических расстройств, по показаниям — консультирование психиатра с последующей психотерапевтической помощью (по показаниям).

К перечисленному присоединяются и нарастающие проявления нарушения психологического функционирования родителей (в первую очередь, матери) тяжело больного ребенка. Повторные госпитализации, изнурительное лечение, неопределенность прогноза заболевания, приводят к формированию у них состояния хронического стресса, что влечет за собой чувство вины перед ребенком, опасения за его жизнь. Единственным стилем воспитания больного ребенка становится гиперопека.

Психоэмоциональный статус матери ребенка усложняется нарастающими проблемами социального плана в семье. Необходимость постоянного пребывания у постели больного ребенка, как правило, быстро становится поводом для ее увольнения с работы. Серьезно страдает семейный бюджет, а скоро его ресурсы становятся и вовсе недостаточными для восполнения необходимых затрат, связанных с лечением ребенка. Еще одна проблема социального плана в семье — это «заброшенность» здоровых детей в семье, сниженное внимание к их делам, в первую очередь школьным. Все чаще семья сталкивается с фактами нарушения их гражданских прав. В целом ряде случаев тяжелый груз многочисленных проблем становится причиной распада семьи. Формируются психосоматические расстройства, депрессия.

Перечисленное актуализирует проблему организации реабилитации на этапе стационарного лечения больного ребенка не только для него, но и для

его семьи. Психологические аспекты реабилитации семьи должны включать консультирование (индивидуальное и в группах) родителей, обучающие семинары для них, родительские собрания с обсуждением основных положений психологической помощи больным детям, рекомендаций по успешному взаимодействию родителей с больным ребенком в условиях его тяжелого лечения. Эффективным приемом психологической реабилитации для семьи является организация встреч с родителями детей, излеченных от онкопатологии.

Широкий круг вопросов охватывает социальная реабилитация семьи больного ребенка, находящегося на стационарном лечении. Сюда относятся тестирование по опросникам изучения качества жизни семьи, постановка на учет в медико-социальном кабинете и работа в направлении решения выявленных проблем, информирование о правах и льготах семьи, медико-социальная экспертиза по вопросу получения ребенком статуса ребенка-инвалида, юридическое консультирование по различным вопросам, решение жилищных проблем семьи, поиск финансовых ресурсов для оказания адресной помощи семье.

Медицинская реабилитация семьи в период стационарного лечения ребенка заключается в консультировании психиатра (по запросу) с оказанием психотерапевтической помощи, а также в коррекции психосоматических расстройств у родителей.

На 3-м этапе течения онкологического заболевания — окончании специального противоопухолевого лечения — обобщенный портрет ребенка характеризуется гиперопекой родителей, с часто заниженной самооценкой, снижением уровня притязаний и устойчивости к стрессам, утерей самостоятельности в принятии решений. У него отмечается дефицит знаний, умений, навыков, субъективные трудности в общении, страх потери статуса среди сверстников, изоляция от сверстников, неуверенность в себе. Излеченный от онкологического заболевания, нередко он имеет нарушения функционирования многих жизненно важных органов и систем, изменения внешности, обусловленные проведенным агрессивным противоопухолевым лечением, нередко калечащего характера, что вызывает дополнительные опасения, связанные с представлениями о возврате в среду сверстников, школу. Для подростков серьезные трудности представляет проблема продолжения образования, выбора профессии и получения среднего и высшего профессионального образования при том уровне школьных знаний, который они получили в больничной школе в процессе лечения. С абсолютной частотой диагностируется инвалидизация и нередко сопутствующие этому трудности возврата в социальную среду после выздоровления, ситуации нарушения гражданских прав пациента. Серьезным симптомом психологического плана является страх перед риском возникновения рецидива («дамоклов меч»). Эти же опасения, психосоматические расстройства и депрессия сопровождают и родителей ребенка.

Описываемый этап наблюдения детей по окончании лечения онкологического заболевания включает все виды междисциплинарной реабилитации.

Работа психолога с данной категорией лиц заключается в психологическом консультировании (индивидуальном и в группах), исследовании когнитивной сферы ребенка, выявлении у него субъективных трудностей в общении, степени мотивации обучения. Важно достигнуть отрыва ребенка от гиперопеки родителей.

Социальная реабилитация дополняет психологическую тестированием по опросникам изучения качества жизни, работой по проблеме возврата детей, закончивших лечение по поводу онкологического заболевания, в школу, профориентации и получения профессионального образования, юридической помощью в решении проблемных правовых вопросов.

Важнейшая часть системы реабилитации детей после окончания противоопухолевого лечения — реабилитация медицинская. Ее составляющими являются обязательная ежегодная диспансеризация, медико-социальная экспертиза с работой по индивидуальной программе реабилитации с привлечением технических средств, средств физической культуры и спорта, решение вопроса о возврате к профилактическим прививкам, медико-генетическое консультирование, консультирование психиатра.

Для родителей на этом этапе работы с семьей значительное место отводится психологическому и психотерапевтическому консультированию и сопровождению, коррекции психосоматических расстройств с учетом данных, полученных при анкетировании по опросникам изучения качества жизни.

Таким образом, ввиду всех представленных данных, характеризующих медицинские, психологические и социальные проблемы детей с онкологическими заболеваниями и их семей, очевидной становится необходимость объединения ресурсов междисциплинарной команды специалистов для эффективного лечения пациентов, достижения выздоровления и качественной жизни их в процессе терапии и после выздоровления.

В 1997 г., в материалах докторской диссертации Е.И. Моисеенко, был сформулирован следующий принцип организации онкологической помощи детям: лечением ребенка с онкопатологией должна заниматься лечащая команда, состоящая из лечащего врача (проводит специальное лечение больного ребенка), психолога (с момента обращения пациента в онкологическую клинику и до выздоровления сопровождает его и его семью, решая их психологические проблемы), специалиста по социальной работе с высшим образованием (на всех этапах противоопухолевого лечения и после выздоровления пациента проводит политику решения проблем социального характера больного ребенка и его семьи) и матери больного ребенка. Тем самым создаются условия для обеспечения одновременно с лечебными мероприятиями системы подходов реабилитационного характера, что отвечает классическому принципу организации лечения, а именно лечить не болезнь, а больного, и создавать условия для качественной жизни пациента в процессе лечения и после выздоровления.

Структурно система реабилитации в онкопедиатрии представляет собою следующее: медико-социальный отдел в лечебном учреждении онкологиче-

ского профиля; городское бюро медико-социальной экспертизы; реабилитационные общепедиатрические центры/лагеря/клубы (круглогодичные, летние). Для решения отдельных задач медицинской, психологической, социальной реабилитации открываются научные программы сотрудничества со специализированными медицинскими центрами, соответствующими профильными комитетами городского уровня.

И в заключение, реабилитация детей с онкологическими заболеваниями — это многогранный процесс. Для решения такой сложной проблемы не достаточно открыть реабилитационные центры и написать программы их работы. Для эффективного функционирования создаваемой службы требуются серьезные финансовые затраты, связанные с материально-техническим обеспечением, совершенствованием системы профессиональной подготовки высококвалифицированных специалистов врачебного и среднего медицинского персонала, в том числе детских реабилитологов, медицинских психологов, госпитальных педагогов, арт-терапевтов, специалистов по социальной работе и др., говорящих на одном языке и придерживающихся одних методологических позиций. Наконец, успешное функционирование службы реабилитации в стране трудно представить без объединения на этом поприще усилий организаций различных уровней, а именно государственных, коммерческих и некоммерческих.

Глава 29 Проблемы детских хосписов

В современной отечественной детской онкологии разработаны и внедрены в практику новейшие методы ХТ, органосохраняющего хирургического лечения, ТКМ, иммунокоррекции, новые подходы к облучению, реабилитационные программы. В результате в настоящее время в России около 80% детей с онкологическими заболеваниями полностью выздоравливают от этого тяжелого недуга. Развеян миф о фатальности детских онкологических заболеваний. Одновременно с этим еще каждый 5-й ребенок с онкопатологией в России умирает и, что важно, в одной трети (31%) случаев вне стационара.

Развитие России в направлении зрелого гражданского общества априори выдвигает решение проблемы организации системы паллиативной помощи неизлечимо больным онкологическими заболеваниями на одно из ведущих мест в медицине. В настоящее время можно говорить о том, что уже предпринятые шаги позволили достигнуть определенных успехов в этой сфере лишь в отношении взрослых больных. Вместе с этим вопросы становления паллиативной помощи в педиатрии остаются вне внимания чиновников от здравоохранения.

Довольно широко бытует мнение, что каждый неизлечимо больной ребенок, который будет нуждаться в стационарной помощи, может быть госпитализирован в одну из детских больниц. На наш взгляд, это серьезное заблуждение. Большинство существующих детских больниц не имеют необходимого для оказания паллиативной помощи оснащения, специально подготовленного медицинского персонала, в их структуре отсутствуют столь важные для оказания качественной междисциплинарной помощи тяжело больным детям медико-социальные отделы с психологами и социальными работниками в штате.

Существует и иной взгляд на якобы решение проблемы организации паллиативной помощи детям, а именно: предлагается использовать с этой целью хосписы для взрослых. Следует отметить, что такой подход также нельзя признать правильным. Аргументами против принятия такой модели помощи инкурабельным пациентам детского возраста могут быть следующие. Знания и навыки, требуемые при работе с детьми, не входят в основу навыков работников хосписов для взрослых. Масштаб услуг в хосписе для взрослых не включает специфические педиатрические услуги. Прием в хоспис для взрослых основан на модели информированного согласия пациента. Ребенок же не является правомочным. Он находится в зависимости от информированного согласия своих родителей/опекунов. Ребенок еще не достиг «полноценной жизни» и, умирая, он продолжает процесс своего развития, у него детское понимание вопросов здоровья и болезни, жизни и смерти, Бога и т. д. У ребенка недостаточно вербальных навыков для описания чувств и потребностей, что зачастую ошибочно трактуется как отсутствие последних. Наконец, пациент в детском хосписе — это не только сам больной, но и его семья.

Для оценки масштаба изучаемой проблемы проведено социологическое исследование в 76 семьях детей, неизлечимо больных онкологическими заболеваниями. Было отмечено следующее:

- выраженные медицинские проблемы имеют 88% больных детей;
- социальные проблемы ребенка и его семьи выявлены в 82% семьях;
- запрос на решение психологических проблем ребенка и семьи получен от 43% опрошенных;
- проблемы правового плана существуют в каждой третьей семье;
- в духовной поддержке нуждается 34% семей;
- критический уровень качества жизни отмечен у каждого неизлечимо больного ребенка.

Медицинские проблемы инкурабельного больного имеют широкий спектр и множество вариантов сочетания между собой:

- болевой синдром;
- тошнота/рвота;
- дыхательные нарушения;
- нарушение функции тазовых органов (запоры/недержание кала, затруднение оттока/недержание мочи;
- неврологические нарушения (беспокойство/возбуждение/парезы/параличи);
- пролежни;
- геморрагический синдром;
- лихорадка и др.

Одним из самых тяжелых страданий неизлечимо больных детей с онкологическими заболеваниями, существенно ухудшающим качество их жизни, является болевой синдром. На практике нередко приходится встречаться с рядом заблуждений о боли у детей, а именно:

- дети не испытывают боли;

- маленькие дети боль быстро забывают;
- дети не могут сказать, где у них болит;
- если ребенок может играть, есть и спать, значит серьезной боли у него нет;
- наркотические анальгетики вызывают зависимость, и их следует избегать.

Как следствие, медицинские работники поликлиник неохотно назначают наркотические анальгетики и также неохотно повышают их дозы при очевидной необходимости этого, тем самым еще в большей степени ухудшают качество жизни тяжело больного, умирающего ребенка. Усугубляют решение проблемы обезболивания и организационные трудности в получении наркотических препаратов для использования их на дому.

Между тем в паллиативной медицине зарубежных стран вопросы противоболевой терапии разработаны давно и достаточно хорошо. Так, для выявления болевого синдрома и оценки степени его выраженности у детей в зависимости от возраста пациента используется одна из шкал оценки боли: шкала Уонг-Бейкер «Лица», цветовая шкала Иленд и др.

При работе с болью непременно используются: оптимальный подбор обезболивания (с учетом рекомендации ВОЗ — 3-ступенчатая система обезболивания ВОЗ); предупреждающая тактика: прием анальгетиков назначается строго по часам, а не по необходимости; постоянно проводится повторная оценка боли; предупреждаются, выявляются и активно лечатся побочные эффекты обезболивания.

В международной практике работа хосписов построена с учетом 8 принципов паллиативной помощи. Паллиативная помощь:

- направлена на устранение боли и других тяжелых симптомов;
- поддерживает жизнь и рассматривает смерть как естественный процесс;
- стремится не приближать, но и не оттягивать смерть;
- учитывает при ведении больных психологические и духовные вопросы;
- поддерживает больных, помогая им до самой смерти вести как можно более активный образ жизни;
- поддерживает семьи пациентов, помогая им справляться с трудностями во время тяжелой болезни их близкого и с тяжестью его утраты;
- привлекает различных специалистов, чтобы отвечать потребностям пациентов и их семей;
- используя имеющиеся ресурсы, повышает качество жизни пациентов и их семей.

На какую же помощь в нашей стране могут рассчитывать неизлечимо больные дети и их семьи в этот трагический период жизни ребенка? Основное наблюдение за инкурабельными больными возлагается до настоящего времени на педиатров участковой сети, как правило, не имеющих специальной профессиональной подготовки в этой области медицины. Психологическая и социальная помощь в их задачи не входит и вовсе. Особенно остро в условиях отсутствия детских хосписов встает каждый случай госпитализации тяжело больного умирающего ребенка. В этих условиях нарушается основополагаю-

щий принцип паллиативной помощи — междисциплинарный характер поддержки пациента и его семьи.

В условиях отсутствия финансируемых городских программ детских хосписов, до решения проблемы паллиативной помощи детям на уровне города, ответственность за такую деятельность могут принимать на себя общественные организации, примером чему является более чем 10-летний опыт работы в Москве Автономной некоммерческой организации «Первый хоспис для детей с онкологическими заболеваниями». Миссией Организации является создание на дому для неизлечимо больных онкологическими заболеваниями, умирающих детей, условий для качественной жизни до конца.

В основу деятельности АНО «Первый хоспис для детей с онкологическими заболеваниями» положен ряд важнейших принципов:

- междисциплинарный подход к оказанию пациентам помощи на дому;
- объектом помощи признается не только больной ребенок, но и вся его семья. Под опеку принимаются дети с онкологическими заболеваниями, до 18-летнего возраста, из всех районов города. Все виды помощи ребенку и его семье оказываются абсолютно бесплатно;
- взаимодействие с партнерами, в том числе зарубежными, уже имеющими свой собственный опыт в организации современных подходов к разработке и практическому осуществлению программ работы с тяжело и неизлечимо больными детьми и их семьями;
- множественный характер проблем инкурабельных больных требует междисциплинарного подхода к их решению. этим объясняется включение в команду: врача-педиатра детской поликлиники по месту проживания пациента; врача-окружного детского онколога (в москве функционирует служба окружного детского онколога); медицинской сестры; психолога; специалиста по социальной работе; арт-терапевта; юриста; волонтеров.

Работа с пациентом и его семьей преследует соблюдение главного принципа: качественная жизнь до конца — гражданское право каждого неизлечимо больного ребенка с онкологическим заболеванием — и складывается из ряда составляющих, в том числе:

- включение пациента в программу (на основании заключения консилиума врачей клиники, где ребенок получал специальное противоопухолевое лечение);
- диагностика проблем у пациента и его семьи;
- планирование объема, алгоритма и мониторирование помощи;
- формирование команды для работы с пациентом и его семьей;
- решение медицинских проблем больного ребенка;
- психологическая поддержка пациента и его семьи;
- арт-терапия (куклотерапия, музыкотерапия, ипотерапия, использование аудио- и видеосредств, изобразительное искусство и др.) с учетом запроса больного;
- социальная, в том числе финансовая, информационная, правовая помощь пациенту и его семье;

- обучение родственников навыкам ухода на дому за тяжело больным ребенком;
- работа с семьей после утраты.

Включение в состав команды врача-педиатра районной детской поликлиники и (если таковой имеется) окружного детского онколога позволяет им своевременно получать информацию о каждом неизлечимо больном ребенке с онкопатологией, планово активно посещать его на дому, разрабатывать лечебные мероприятия в системе ухода за ним.

Посещение пациента на дому складывается из:

- общения врача с пациентом и его родителями. Одна из задач такого общения — выяснить и понять взгляды и предпочтения каждого из них. Это помогает врачу завоевать доверие больного ребенка и его семьи, построить в дальнейшем с ними хорошие взаимоотношения, избежать конфликтов;
- клинического осмотра пациента;
- анализа и, по показаниям, коррекции получаемого больным лечения;
- рекомендаций по уходу за ребенком, при необходимости обучения родителей правильной даче медикаментов ребенку, приемам ухода на дому;
- обсуждения с родителями вопроса о месте пребывания ребенка (оставят его дома или захотят госпитализировать) в этот тяжелый для него и семьи период его жизни.

Очень важным во взаимоотношениях врача и родителей тяжело больного ребенка является информирование родителей, обсуждение с ними характера и объема лечения пациента. Их беседа может выглядеть так: «Я хочу узнать Ваше мнение...»; «Вы не против поговорить об этом сегодня?...»; «Какую медицинскую помощь для ребенка Вы видите?...»; «Есть ли виды медицинской помощи, от которых Вы намерены отказаться?...». В процессе работы с семьей также важно узнать мнение родителей о тактике медицинской помощи (реанимационные мероприятия) в терминальном периоде болезни ребенка.

Тяжелая неизлечимая болезнь ребенка сопровождается серьезными психологическими проблемами не только пациента, но и его семьи. Теряя ребенка, родители теряют надежду и мечты, возможности быть родителями и ухаживать за ребенком, надежду на продолжение рода. Тяжелое испытание переживает брак. Перераспределяются обязанности в семье. Нередко меняется ее состав. Вся семья испытывает глубокое горе. Все это диктует необходимость создания условий для постоянной психологической поддержки данной категории лиц. Психолог должен быть всегда рядом с пациентом и его семьей. Диагностика психологических проблем, разработка с учетом полученных характеристик коррекционных программ, по запросу использование индивидуального консультирования, работа с семьей после утраты, с персоналом по актуальной проблеме выгорания персонала — основные направления деятельности психолога в системе паллиативной медицины.

Одной из ключевых фигур в работе с неизлечимо больными детьми является специалист по социальный работе. В его обязанности входит оценка социального статуса семьи, а именно материального обеспечения, жилищных

условий, условий питания, социального окружения ребенка. Социальный работник организует доставку в семью необходимых предметов ухода за тяжело больным ребенком, продуктов, предметов досугового плана, ведет поиск финансовых средств для оказания адресной помощи семье. Наконец, очень важна роль социального работника в координации усилий всех членов междисциплинарной команды по достижению ее четкой, слаженной, эффективной работы с пациентом и его семьей.

Важные члены команды паллиативной помощи — волонтеры. Это всегда выдержанные, способные сопереживать чужому горю люди, готовые во всем помогать нуждающимся, не требуя за это вознаграждений. Во многих случаях им удается достигать самого глубокого контакта с больным ребенком и его семьей.

Волонтер выполняет любую работу: по уходу за больным ребенком; может оказать психологическую поддержку семье, посидеть и пообщаться с пациентом, отвлекая его от страданий; доставить ребенку лекарства и продукты, убрать помещение. На помощь приходит волонтер и при организации похорон, улаживая при этом эмоциональные, юридические, финансовые проблемы семьи, принимая на себя всю бумажную работу, организацию транспорта и др.

Большое значение в деятельности междисциплинарной команды, осуществляющей паллиативную помощь инкурабельным больным, придается осуществлению образовательных программ, куда относятся: разработка методических материалов с целью обучения родителей приемам ухода за тяжело больным ребенком на дому; проведение обучающих семинаров для медицинского персонала детских поликлиник и волонтеров по вопросам организации эффективной работы на дому с неизлечимо больным ребенком и его семьей; создание и работа постоянно действующего методологического семинара для всего персонала организации.

Каково же будущее детских хосписов в стране? В первую очередь, оно связано с решением вопроса выбора структурных форм, в которые будет облачена служба паллиативной помощи детям, тех самых форм, которые наилучшим образом будут отвечать современным условиям города.

Единой модели паллиативной помощи детям, подходящей для всех, нет. Однако основные принципы, ориентированные на удовлетворение индивидуальных потребностей каждого тяжело больного ребенка и его семьи, практически универсальны. При этом способы реализации этих принципов могут быть отличными в различных регионах.

Организационно паллиативная помощь детям может быть оказана в следующих формах:

- на дому (хоспис на дому, наиболее распространенный тип, облаченный либо в структуру городского здравоохранения, либо в общественную некоммерческую организацию);
- в детском хосписе-стационаре (с выездной службой);
- в соматическом отделении детской больницы общего профиля (при отсутствии финансовых и других возможностей открытия хосписа на дому либо хосписа-стационара).

Важно отметить, что организация паллиативной помощи должна быть гибкой и скоординированной. Пациент должен иметь возможность пользоваться помощью различных структур паллиативной помощи в зависимости от его состояния и индивидуальных предпочтений, у него должна быть возможность выбора места своего пребывания в терминальный период неизлечимой болезни.

Какие же предстоит сделать шаги в направлении решения проблемы организации в нашей стране системы паллиативной помощи детям с онкологическими заболеваниями, для сохранения гражданского права каждого неизлечимо больного ребенка на качественную жизнь до конца? Первое и главное — это строительство детских хосписов-стационаров с выездной службой. Второе — разработка и внедрение в практику обучения будущих врачей, среднего медицинского персонала, клинических психологов, социальных работников специального курса по паллиативной помощи в педиатрии. Третье — открытие постоянно действующих финансируемых городских программ «Работа с семьей после утраты» для повышения уровня качества жизни семей, переживающих утрату. И последнее, очень важное положение: назрела пора в систему оказания паллиативной помощи в педиатрии реально включать детей не только с онкологическими, но и другими заболеваниями, в том числе неврологическими, муковисцидозом и иными, испытывающих не меньше проблем, чем дети с онкопатологией.

Глава 30 Последипломное обучение врачей детской онкологии

Проблема диагностики и лечения опухолей у детей представляется одной из важнейших в современной медицинской науке. Об ее актуальности свидетельствуют, прежде всего, статистические данные: ежегодно в нашей стране заболевает в среднем 15 детей на 100 тыс. детского населения, что соответствует международным данным. Причем заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей увеличилась на 20% за последние 20 лет и ежегодно продолжает расти. Одной из основных особенностей опухолей детского возраста является их высокая чувствительность к лекарственному и лучевому лечению. Об этом наглядно свидетельствуют высокие результаты лечения, представленные многочисленными онкопедиатрическими отделениями и институтами разных стран мира, в том числе и России. Так, при локализованных стадиях ретинобластомы, нефробластомы, ЛХ, выздоравливают практически все дети. Если взять все злокачественные опухоли детского возраста, независимо от стадии болезни, то можно сказать, что более 50% пациентов излечиваются от этого грозного, в прошлом фатального, недуга. Между тем смертность от злокачественных опухолей высока и занимает в России шестое место. Возникает несоответствие между возможностями лечения опухолей у детей и реализацией этих возможностей. Одной из главных причин, объясняющих высокую детскую смертность от злокачественных опухолей, является то, что до 75% детей поступают в специализированные онкологиче-

ские отделения в далеко зашедших стадиях опухолевого процесса (III–IV стадии). Основными причинами запущенности является низкая онкологическая настороженность и отсутствие базовых знаний по детской онкологии у врачей общего профиля, педиатров и детских хирургов. Лечение опухолей у детей постоянно развивается и совершенствуется, внедряются новые препараты, новые методики оперативного лечения и облучения, появляются совершенно новые методы терапии. На современном этапе усиливается значение не только борьбы за выживание детей с онкопатологией, но и за качество жизни пациентов, для чего проводятся комплексные мероприятия по ранней реабилитации больных, внедряются режимы риск-адаптированного и органосохраняющего лечения. При этом возрастает роль врачей общего профиля в участии на всем протяжении лечебного процесса и в последующем наблюдении за онкологическими больными. Одним из важных направлений, способствующим улучшению оказания помощи детям, больным злокачественными опухолями, является совершенствование системы последипломной подготовки и специализации в области детской онкологии. Становление и развитие детской онкологии, создание и расширение сети специализированной онкологической помощи детям по всей стране невозможно без формирования и постоянного совершенствования кадров — специалистов — детских онкологов. Эту первостепенную задачу и стала выполнять созданная по инициативе Л.А. Дурнова и возглавляемая им до 2005 г. кафедра детской онкологии, которая с 1990 г. существовала в виде курса при кафедре онкологии ЦОЛИУв (ныне Российской медицинской академии последипломного образования), а с 1993 г. стала самостоятельной кафедрой детской онкологии. При своем становлении кафедра детской онкологии впитала традиции и большой опыт преподавания онкологии на кафедре взрослой онкологии (зав. кафедрой онкологии — член-корр. РАМН, профессор И.В. Поддубная), методические подходы к преподаванию дисциплины. Была разработана унифицированная (типовая) учебная программа по детской онкологии с учебными и учебно-тематическими планами различных циклов, которую перерабатывали на протяжении последующего времени, внося необходимые изменения соответственно современным достижениям науки и практики в детской онкологии. Программа детской онкологии вобрала широкий круг общих теоретических вопросов онкологии и частных, специфических проблем детской онкологии. Особое значение программа дополнительного обучения врачей по детской онкологии приобрела после введения в 1997 г. в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения РФ специальности «Детская онкология». Цели, контингент и формы последипломного образования врача-специалиста детского онколога в переработанной программе определены в соответствии с приказами Минздравсоцразвития РФ № 705н от 9 декабря 2008 г. «Об утверждении порядка совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников»; № 210н от 23 апреля 2009 г. «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим

и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения РФ» и № 415н от 7 июля 2009 г. «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».

Дополнительное образование врачей по детской онкологии предусматривает клиническую ординатуру, профессиональную переподготовку, общее и тематическое усовершенствование по направлению «Детская онкология».

Цель дополнительного образования врачей детских онкологов — усовершенствование профессиональных навыков, приобретение новых теоретических и практических знаний, освоение вопросов организации онкологической помощи детям. Усовершенствование призвано обеспечить знание новых теоретических представлений об этиологии и патогенезе болезни, развитие клинического мышления, умение широко использовать современные методы дифференциальной диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний у детей. Обязательным элементом усовершенствования является усвоение врачами конкретных вопросов врачебной этики и деонтологии, необходимого объема знаний и практических навыков, смежных с детской онкологией дисциплин, ургентных состояний, медицины катастроф и ряда других.

Программа является учебно-методическим нормативным документом, определяющим содержание и организационно-методические формы дополнительного образования врачей детских онкологов и, прежде всего, в клинической ординатуре, на циклах профессиональной переподготовки, общего и тематических усовершенствований как составной части непрерывного последипломного образования этих специалистов.

Целью профессиональной подготовки врача-специалиста по детской онкологии (клиническая ординатура) является овладение врачом-специалистом — клиническим ординатором в полном объеме систематизированными теоретическими знаниями по детской онкологии и практическими умениями и навыками, необходимыми для эффективной самостоятельной работы. Программа клинической ординатуры по специальности «Детская онкология» включает перечень знаний, умений и владений и перечень практических навыков врача-специалиста детского онколога (клинического ординатора).

В клиническую ординатуру принимаются врачи, имеющие высшее профессиональное образование по специальности «060103 Педиатрия» и по специальности «060101 Лечебное дело». Обучение ведется с отрывом от основного места работы. Продолжительность обучения 2 года.

Интеграция России в систему Европейского образования сталкивается с несоответствием минимального срока профессиональной подготовки специалистов после окончания медицинских вузов (в странах Евросоюза — 3–5 лет, в России — 2 года). Ставится вопрос о целесообразности прохождения годичной интернатуры по педиатрии перед ординатурой по детской онкологии, особенно для врачей с высшим профессиональным образованием «лечебное дело», когда базовых знаний по педиатрии недостаточно, а это — необходимое условие для понимания особенностей детской онкологии и правильного

ведения больных. Однако сложность такой подготовки связана с низким финансовым обеспечением обучающихся врачей. После окончания ординатуры врачи продолжают совершенствовать свои знания и набирать практический опыт на рабочих местах в специализированных отделениях под патронажем наставников — опытных врачей детских онкологов с большим стажем работы, а также путем стажировок в крупных центрах детской онкологии России и за рубежом.

Ординаторы, проявившие склонность к научным исследованиям и принимавшие в них активное участие, имеющие печатные работы, рекомендуются для поступления в аспирантуру и пополняют кадровый состав НИИ детской онкологии.

На цикл профессиональной переподготовки по специальности «Детская онкология» принимают врачей, имеющих высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия», при наличии послевузовского профессионального образования по одной из специальностей: «педиатрия», «детская хирургия», «онкология» и стажа работы в детской онкологии свыше 5 лет.

Профессиональная переподготовка целесообразна лишь для ограниченного контингента врачей, которые работают в детской онкологии свыше 5 лет и имеют практический опыт в детских онкологических клиниках, но в силу ряда причин не прошли профессиональной подготовки по специальности.

Целью цикла профессиональной переподготовки по направлению «Детская онкология» является овладение теоретическими знаниями и практическими навыками и умениями, необходимыми для самостоятельной работы врача-специалиста детского онколога.

Нормативный срок обучения на цикле профессиональной переподготовки составляет свыше 500 часов аудиторных занятий.

Слушатели, освоившие образовательную программу профессиональной переподготовки и успешно прошедшие государственную итоговую аттестацию, сдавшие квалификационный экзамен, получают диплом профессиональной переподготовки государственного образца и сертификат специалиста.

Целью циклов общего усовершенствования является дальнейшее пополнение знаний специалиста по актуальным вопросам детской онкологии, более глубокое освоение практических навыков в соответствии с предъявленными к нему профессионально-должностными требованиями. На цикл общего усовершенствования принимаются врачи детские онкологи, имеющие стаж работы по специальности 10 лет и более. Нормативный срок повышения квалификации составляет 144 часа аудиторных занятий. Периодичность обучения на циклах общего усовершенствования должна быть не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности.

Слушателям, освоившим образовательную программу общего усовершенствования и успешно прошедшим итоговую аттестацию, сдавшим квалификационный экзамен, выдается документ установленного образца (свидетельство) об общем усовершенствовании и сертификат специалиста.

Присоединение России к европейскому пространству высшего образования предусматривает модернизацию подходов к системе непрерывного послевузовского образования врачей с использованием системы зачетных единиц; разработку и внедрение новых форм и технологий в соответствии с принципами Европейской образовательной системы. Сюда входит и дистанционное обучение. Подписанная 19 июня 1999 г. министрами высшего образования 29 европейских стран Болонская декларация предусматривает «переориентацию медицинского образования и медицинской практики во имя здоровья каждого». В соответствии с Болонской декларацией основой учебного процесса должно быть приобретение компетенций, а не время, потраченное на их получение. Компетенции имеют несколько уровней. Каждый уровень основывается на предыдущем уровне. Уровень «Знать» — чисто теоретическое знание. Уровень «Знать как» — применение знаний. Уровень «Показать как» демонстрирует способность использовать определенное знание или принимать определенные решения. Уровень «Сделать» демонстрирует его в каждодневной работе. Система зачетов определяет активность врача в усвоении новых знаний и методик, активное участие в проводимых школах по различным вопросам детской онкологии, симпозиумах, конференциях, съездах, публикациях и обсуждение своего опыта.

Целью циклов тематического усовершенствования является совершенствование теоретических и практических навыков по отдельным разделам и направлениям детской онкологии в соответствии с характером работы и занимаемой должностью. Нормативный срок обучения на цикле тематического усовершенствования составляет 72, 108 и 144 аудиторных часа.

При подготовке студентов в медицинских институтах педиатрического профиля на кафедрах детской хирургии выделен курс по детской онкологии, где в ограниченное время даются основы детской онкологии. При этом возрастает роль подготовки таких преподавателей по детской онкологии, обеспечение их всем методическим материалом. Последипломное обучение врачей по детской онкологии может осуществляться на факультетах усовершенствования врачей, которые сейчас начинают организовываться в виде курсов детской онкологии на кафедрах детской хирургии, и для этих курсов также необходимо готовить преподавательские кадры по детской онкологии. Этим обеспечивается единый подход в преподавании детской онкологии с учетом современных представлений относительно проблем этиопатогенеза, развития, диагностики и лечения опухолевых заболеваний детского возраста.

Немаловажную роль в детской онкологической службе играет средний медицинский персонал, специально подготовленный для работы в детских онкологических учреждениях с учетом специфики этой работы. В связи с этим необходима подготовка по детской онкологии преподавателей медицинских колледжей и медицинских училищ. С 1995 г. на кафедре детской онкологии осуществляется работа по подготовке преподавательских кадров на специально разработанных циклах тематического усовершенствования продолжительностью 3 нед. (108 аудиторских часов).

Важным также является знакомство с проблемами детской онкологии организаторов здравоохранения на 2-недельных циклах тематического усовершенствования, направленных на улучшение системы организации онкологической помощи детям. На подобных циклах организаторы здравоохранения лучше проникаются важностью проблем детской онкологии и необходимостью их решения, становятся активными борцами за качество оказываемой помощи детям с онкопатологией.

Циклы тематического усовершенствования для детских врачей различного профиля продолжительностью 2 нед., а также прерывистые циклы — 144 аудиторных часа, распределенных в течение 4–6 мес., призваны служить пропаганде знаний по детской онкологии среди врачей общелечебной, общепедиатрической сети, что должно привести к ранней диагностике и оказанию своевременной квалифицированной помощи детям. Идеально прохождение тематического цикла по детской онкологии каждого врача, который так или иначе контактирует с детьми с онкопатологией, включая и взрослых специалистов, учитывая важность перенесенного в детстве онкологического заболевания для правильного ведения лиц уже переступивших детский возраст. Это касается хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов и других специалистов.

Клинической базой кафедры детской онкологии РМАПО является НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН со 150-коечным фондом. Это позволяет использовать огромный потенциал научно-практической деятельности института, уникальный клинический материал, накопленный за 35-летний период. Курсанты кафедры имеют возможность ознакомления с передовыми научно-техническими достижениями и концепциями в онкологии вообще и в детской онкологии в частности. Благодаря регулярно проводимым в РОНЦ им. Н.Н. Блохина научно-практическим конференциям, в том числе и с международным участием, школам, симпозиумам и др., курсанты кафедры под руководством специалистов высокого класса осваивают все этапы диагностики и лечения злокачественных опухолей детского возраста. На семинарах рассматриваются вопросы стратегии и тактики обследования и лечения детей с онкопатологией, разбираются конкретные сложные случаи из практики, решаются клинические задачи, отрабатываются клинические навыки в работе с пациентом в условиях консультативной поликлиники и стационара. Кафедра располагает всем необходимым современным арсеналом учебно-методических средств: от хорошо оснащенной клинической базы до высококачественных технических средств обучения (компьютерный класс, видеофильмы, современные зарубежные и отечественные протоколы лечения). Кроме сотрудников кафедры, к работе с курсантами привлечены ведущие специалисты НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина: генетики, патоморфологи, радиологи, иммунологи и др. Несмотря на экономические трудности, число курсантов, прошедших обучение на кафедре детской онкологии РМАПО, с каждым годом увеличивается. Кафедра ежегодно проводит 11–12 различных циклов. За 20 лет на кафедре прошли обучение свыше 1 200 спе-

циалистов по детской онкологии и около 4 000 врачей неонкологического профиля. География подготовки врачей по детской онкологии включает регионы на Дальнем Востоке и европейской части России, а также страны ближнего и дальнего зарубежья.

При открытии новых кафедр или курсов по детской онкологии необходимо учитывать наличие клинических баз, подобных НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Научно-практическое издание

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ
Национальное руководство

Под редакцией
Алиева Мамеда Джавадовича,
Полякова Владимира Георгиевича,
Менткевича Георгия Людомировича,
Маяковой Светланы Александровны

Главный редактор, канд. мед. наук *Д.Д. Проценко*
Зав. редакцией *Т.Е. Федосова*
Редактор *К.В. Шмугурова*
Корректор *С.В. Кузнецова*

Макет, производство *Д.Р. Сысоев*

Подписано в печать 16.05.2012.
Формат: 70 × 100 $^{1}/_{16}$. Объем: 43 физ.п.л. / 41,2 авт.л.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Гарнитура медиевальная типа "антиква ренессанс".
Тираж 1500 экз. Заказ №470

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА РОНЦ

Издательский дом
практическая медицина

www.medprint.ru

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного
электронного оригинал-макета в типографии
ОАО «Альянс «Югполиграфиздат»
ВПК «Офсет»
400001, г. Волгоград, ул. КИМ, 6.
Тел.: (8442) 26-60-10

ISBN 5-98811-228-5