

616-006

р 857

**Л.А.Дуринов, В.Е.Поляков,
Б.П.Ахмедов, Г.А.Хакимов**

РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ



Ташкент

**Издательство медицинской литературы имени Абу Али ибн Сино
2000**

ДУРНОВ Л.А. - лауреат Государственной премии, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии медицинских наук, академик Международной Академии информатизации, директор научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени академика Н.Н.Блохина Российской Академии медицинских наук, заведующий кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва); **ПОЛЯКОВ В.Е.** - доктор медицинских наук, профессор, академик Международной Академии информатизации, научный руководитель Детской поликлиники Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации (Москва); **АХМЕДОВ Б.П.** - заслуженный деятель науки Республики Таджикистан, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии Таджикского государственного медицинского университета; **ХАКИМОВ Г.А.** - доктор медицинских наук, заведующий абдоминальным отделением Городского онкологического диспансера города Ташкента.

Рецензент - заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик Российской Академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор М.Я.СТУДЕНИКИН.

Руководство по детской онкологии охватывает все основные вопросы опухолей у детей. Общая часть рассматривает общие вопросы: этиологию и эпидемиологию опухолей у детей, морфологию, особенности диагностики и лечения, профилактику и лечение реакций и осложнений, развивающихся при комплексном лечении, организацию оказания онкологической помощи детям и некоторые другие вопросы. Специальная часть включает отдельные нозологические формы опухолей у детей, учитывая особенности распространения их в детском возрасте.

Руководство написано в первую очередь для педиатров-онкологов и педиатров-гематологов, врачей детских отделений онкологических диспансеров. Полезную для своей работы информацию об особенностях опухолей у детей почерпнут и специалисты: онкологи, гематологи, хирурги, химиотерапевты, радиологи, урологи, акушеры-гинекологи, неврологи, офтальмологи, оториноларингологи, травматологи, ортопеды, реабилитологи, морфологи, цитологи, работники клинических лабораторных служб и лучевой диагностики.

Руководство может быть использовано как учебное пособие для педиатров широкого профиля, курсантов кафедр последиplomного образования, аспирантов, ординаторов, студентов старших курсов.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемое руководство отражает бурное развитие онкологии детского возраста в последние годы. Создание специализированных детских онкологических отделений в нашей стране и за рубежом позволило добиться значительных успехов в лечении детей со злокачественными опухолями.

Авторы этого руководства для врачей имеют большой личный опыт терапии детей с различными новообразованиями; кроме того они использовали также и опыт других детских онкологов. В монографии приводятся современные методики обследования детей с подозрением на опухоль. При этом одинаково детально освещаются диагностические приемы, которые могут быть выполнены как в условиях обычной поликлиники, так и сложные диагностические методики, требующие особой аппаратуры. В книге приводятся варианты комплексного лечения детей при различных злокачественных новообразованиях. Детально освещаются проблемы химиотерапии опухолей, особенности ее в детском возрасте.

По моему убеждению, педиатры, а также врачи других специальностей получат в свои руки полезную книгу.

Академик РАН и РАМН



Н.Н.Трапезников

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Глава первая. СТАНОВЛЕНИЕ ОНКОЛОГИИ КАК НАУКИ

В одной из самых сухих местностей планеты Земля - в пустыне Атакама (на севере Чили, у границы с Перу) расположен город Арика. В 1919 году немецкий археолог М.Уле, начав раскопки в этом районе, открыл культуру древних индейцев Чинчоррос, первобытно-общинный строй которых с господством матриархата имеет историю, простирающуюся на восемь тысяч лет тому назад. Раскопки, проведенные М.Уле, а в настоящее время продолженные Г.Фоккачи (чилиец итальянского происхождения) и американцем М.Аллисоном, позволили обнаружить мумии захороненных людей и людей в виде обмазанных разукрашенной глиной застывших статуй. Самая древняя из раскопанных в этом районе древних мумий имеет возраст 7810 лет, что точно установлено с помощью метода радиоактивного распада по углероду-14.

Оказалось, что и тысячи лет назад люди умирали от тех же болезней, что и теперь, 60-70 веков назад почти половина индейцев, населявших Тихоокеанское побережье Южной Америки, скончалась от воспаления легких - примерно столько же умирают от пневмонии и поныне. Туберкулез, сифилис не были завезены в Америку после ее открытия европейцами. Эти болезни свирепствовали в Америке и тысячелетия до Колумба. Остеопороз (разрежение костного вещества) установлен у 31% женщин Чинчоррос, причем в значительно более молодом возрасте, чем у наших современниц; у многих мужчин и женщин древности выявлен остеомиелит. Примерно у четверти мужчин Чинчоррос отмечен остеосклероз слухового канала, вызывающий глухоту, что связывают с частым погружением в пучину океана с целью добычи устриц. У большинства женщин отмечены приобретенные нарушения в соединении лодыжки с большеберцовой костью, что объясняют многолетним и длительным сидением на

корточках при открывании и обработке доставленных мужчинами раковин.

Доказано, что и 8 тысяч лет тому назад у людей встречались обезображивающие опухоли груди, других мягких тканей, костей.

Раскопки в Некрополе, близ египетского города Гизы, позволили выявить мумифицированные останки людей, живших более 4600 лет тому назад (за 2700 лет до н.э.). В костях некоторых мумий также выявлены опухоли.

Древние письменные документы Египта, Индии и Китая содержат упоминания о злокачественных опухолях у людей.

Большой вклад в развитие древней онкологии принадлежит великому древнегреческому врачу и реформатору античной медицины Гиппократу, жившему в 460-377 г.г. до н.э. Он родился на острове Кос. Его родителями и первыми учителями были отец - врач Гераклид и мать - повитуха Фенарета. Сам Гиппократ принадлежал к семнадцатому поколению семейной врачебной школы асклеиадов (по имени Асклепия - бога врачевания у древних греков). В семейной школе его называли Гиппократ II, т.к. Гиппократом I был его дед. После смерти родителей Гиппократ покинул остров Кос и жил в Афинах, где продолжал образование. Далее Гиппократ стал периодевтом - странствующим врачом, побывал в Египте, Малой Азии, Ливии, у скифов, где обогатил свои медицинские знания опытом этих народов.

Считают, что сами понятия "рак", "саркома" введены в медицину Гиппократом. Термин "рак", как полагают, был присвоен Гиппократом опухолям, напоминающим по форме распространения распускающиеся в стороны ножки омара. Это в первую очередь относится к раку молочной железы. Термин "саркома" Гиппократ предложил для "мясистых" опухолей, заметив внешнее сходство некоторых из них с рыбьим мясом.

Выдающийся врач, естествоиспытатель, ученый и философ Средней Азии и Ирана Абу Али аль Хусейн ибн Абдаллах ибн аль Хасан ибн Али ибн Сина (латинизированное Авиценна), живший с 980 по 1037 годы в селении Афшани, близ Бухары, затем в столице Хорезма Гургандже, затем в Иране (в Исфахане и Хамадане), в своем пятитомном "Каноне врачебной науки", переиздававшемся после его смерти на латинском языке 35 раз, писал, например, что вырезать опухоли нужно обязательно отступая от их краев, а дно раны следует прижигать каленым железом.

Первые сведения о злокачественных опухолях в русских летописях относятся к X-XI векам. Злокачественные опухоли в летописях называют “немошь неисцельна, зла”, “недуг лихой”, “мраз”, “охлаждение”, “студеница”. Два последних названия связаны с тем, что недуг чаще поражал людей в период “зимы жизни”, т.е. преклонного возраста.

В произведениях древнерусского эпоса описано “расползание”, “преползание” первоначального опухолевого очага. Оригинальные описания опухолей имеются в источниках XI-XIII веков. Так, у сына Ярослава Мудрого описан “желвь” - опухоль на шее, а киевский князь Святослав, как сообщают, “от резания желви” скончался. У волынского князя Владимира “нача гнити исподня устна”. По всей вероятности, он страдал раком нижней губы.

Врачеватели тех далеких времен причины возникновения злокачественных опухолей видели, с одной стороны, в пресыщении - “объядении”, “преизлишнем винопитии”, “необузданном поведении”, а с другой, - во всяких “тягостных лишениях в жизни”.

Термин “рак” или “канцер” упрочился в литературе в XVI-XVII веках. Сведения об опухолях у людей имеются и в “житиях святых”, и в воинских книгах, и в летописях - рукописных источниках, имеющих большую историческую ценность. В них часто упоминаются язвы с “лихим диким мясом”.

В российских лечебниках XVIII века впервые можно найти сугубо медицинское описание злокачественных опухолей под термином “рак” или “канцер”. Принципиально важно, что в этих лечебниках описываются только те опухоли, которые встречаются на наружных покровах: на лице, на туловище, на груди, в полости рта, в области наружных половых органов. Это связано со слабым развитием хирургии и отсутствием в ту пору прозекторского дела в России.

В средние века лечебную помощь страдавшим злокачественными опухолями оказывали в больницах при монастырях. Во многих княжествах Западной Европы эти больницы начали существовать еще с XI века. Основным методом лечения было вырезывание локальной опухоли и прижигание дна раны каленым железом. Для облегчения страдания больного ему назначали “опиум”. Для местной обработки ран применяли “мышье зелье” (известь, нефть, ляпис, сурьму), многие пигменты, различные масла, уксус, кислоты. В качестве благовоний (по современному дезодорантов - средств, очищающих воздух в помещении и

поглощающих неприятные запахи) применяли березу, тополь, можжевельник, мирру, ладан. Отвлекающая терапия и психотерапия включала песнопения, игру в шахматы, чтение книг, “прохлаждение”.

С эпохи Петра I (1672-1725), младшего сына царя Алексея Михайловича Романова, русского царя с 1682 года, правившего самостоятельно с 1689 года, провозгласившего себя первым российским императором в 1721 году, развитие науки в России получило правительственную поддержку и организационное оформление.

В 1725 году была основана Российская Академия наук. Применение микроскопии для изучения тканей, более смелые попытки лечить опухоли хирургическим путем, официальное разрешение и даже повеление в ряде случаев анатомировать трупы и выяснять причину смерти заложили основы проведения научной работы по изучению злокачественных опухолей человека.

При российской императрице Анне Ивановне (1693-1740), племяннице Петра I, правившей вслед за Екатериной I и Петром II в течение 10 лет с 1730 по 1740 год, при главной аптеке Петербурга уже в 1738 году была открыта первая в Европе бесплатная амбулатория для бедных. Члены созданного позднее Медико-филантропического комитета писали о ней так: “Вот первая в Европе диспансерия или лечебница, задолго перед Лондонской учрежденная, хотя и приписывали сему городу первое основание сих благотворительных учреждений”.

В царствование российского императора Александра I (1777-1825), в 1804 году в Петербурге были открыты “диспансерии для бедных”, филантропические амбулатории, призванные помогать приходившим на заработки в город служивым людям и мастеровым, выходцам из крестьян. В диспансериях оказывали посильную помощь лекари, давались рекомендации по соблюдению гигиены, производились попытки изучать влияние среды и образа жизни на возникновение заболеваний.

С 20-х годов XII века в России публикуются первые научные работы по изучению злокачественных опухолей. Большую часть этих работ составляют медицинские диссертации - научные труды, представляемые авторами, имеющими высшее образование, в ученое собрание представителей медицинской науки (ученый совет) для публичной защиты, дающей право на получение ученой степени.

Система публичной защиты научных работ в области медицины для получения степени магистра или доктора возникла в XV-XVI веках сначала в университетах Западной Европы. До 1764 года русские врачи могли защищать докторские диссертации только за рубежом. В России право присваивать врачам степень доктора (после специального экзамена и рассмотрения научного сочинения, написанного обязательно на латинском языке) было предоставлено в 1764 году коллегии “докторского и лекарского искусства” при Медицинской коллегии - высшем органе управления медицинским делом, учрежденном в 1763 году при Екатерине II вместо Медицинской канцелярии, созданной в 1721 году (на 4 года ранее основания национальной Академии наук) еще при Петре I. С 1797 года наряду с Медицинской коллегией право присваивать степень доктора врачам было предоставлено медицинскому факультету Московского университета, а с 1801 года и Медико-хирургической академии в Петербурге. Положением 1819 года о производстве в ученые степени была установлена публичная защита диссертации, причем требовалось представить при ней “тезы” - прообраз современного автореферата. С 1857 года по ходатайству конференции Медико-хирургической академии русским врачам было разрешено представлять к защите диссертации, написанные на русском языке. Диссертации на медицинские темы в области онкологии в XIX веке в России посвящены полипам и раку матки, раку желудка, опухолям в виде кист.

Все наиболее известные русские медики XIX века занимались изучением злокачественных опухолей человека. Это и видный русский анатом и хирург Илья Васильевич Буяльский (1789-1866), с 1831 года профессор, затем заведующий кафедрой анатомии, академик Медико-хирургической академии в Петербурге. Это и Федор Иванович Иноземцев (1802-1869), с 1835 года профессор кафедры практической хирургии Московского университета, пропагандист щадящей, восстановительной и безболезненной хирургии, основатель “Московской медицинской газеты” (1858 г.), общества русских врачей в Москве (1861 г.). Это и Алексей Матвеевич Филомафитский (1807-1849) - основоположник московской физиологической школы, с 1835 г. профессор физиологии и общей патологии, а с 1847 г. - профессор физиологии и сравнительной анатомии медицинского факультета Московского университета. Это и Николай Иванович Пирогов (1810 - 1881) - великий отечественный врач, ученый, выдающийся педагог и

общественный деятель, один из основоположников хирургической анатомии и анатомо-экспериментального направления в хирургии, военно-полевой хирургии, организации и тактики медицинского обеспечения войск, с 1836 г. профессор теоретической и практической хирургии Дерптского (Тартусского) университета, с 1841 г. профессор госпитальной хирургии Медико-хирургической академии в Петербурге, с 1846 г. академик Медико-хирургической академии, с 1847 г. член-корреспондент Петербургской академии, почетный член и почетный доктор многих отечественных и иностранных университетов и медицинских обществ. Это и Алексей Иванович Полунин (1820-1888) - основоположник московской школы патологоанатомов, пропагандист клинико-анатомического направления в науке, с 1849 г. профессор, с 1879 г. почетный профессор Московского университета, с 1867 г. президент Московского физико-медицинского общества при университете.

Развитие и усовершенствование хирургии, осуществление целостных операций сделало доступным для исследования удаляемые внутренние органы или их части. Усовершенствование микроскопии, изобретение микротомы сделало возможным приготовление тонких срезов тканей и органов, что явилось мощным толчком к развитию таких фундаментальных дисциплин для онкологии как патологическая анатомия, гистология, цитология.

Большое значение для последующего развития онкологии имела созданная немецким ученым, профессором физиологии и сравнительной анатомии Теодором Шванном (1810-1882) клеточная теория и первая классификация тканей с позиций учения о клетке (1839). Первые попытки обобщить закономерности развития тканей с позиций сравнительно-анатомического учения и честь создания стройной концепции целлюлярной (клеточной) патологии (науки о болезнях) в 1855 году принадлежит также немецкому ученому-патологу Рудольфу Вирхову (1821-1902). В России "Целлюлярная патология" Р. Вирхова была впервые опубликована в извлечениях (1858, 1859) профессором А.И. Полуниним.

К середине XIX века на основании накопленных фактов были сформулированы и первые научные обобщения в области теории онкологии. Было установлено, что для злокачественных опухолей человека характерны автономный, независимый от регулирующих воздействий организма рост, неуправляемость этого роста, неподчинение клеток опухоли системам, ограничивающим и

прекращающим деление клеток и нарастание клеточной массы, склонность к метастазированию - процессу переноса в организме различного патологического материала, в результате которого возникают вторичные патологические очаги, носящие название "метастазов", инфильтрация - проникновение в ткани и накопление отдельных патологических клеточных элементов внутри нормальных тканей.

Зарождение онкологии как науки относят к 70-м годам XIX века и связывают с именем основателя Петербургской школы патологоанатомов профессора Михаила Матвеевича Руднева (1837-1878), развивавшим экспериментальное направление в отечественной патологической анатомии. В 1867 году, в возрасте 30 лет, М.М.Руднев стал профессором и возглавил кафедру патологической анатомии Медико-хирургической академии. Он много занимался изучением микроскопического строения опухолей, выдвинул свою концепцию малигнизации (злокачественного перерождения) тканей. В то время наиболее маститая школа патологов во главе с Рудольфом Вирховым считала, что рак может образовываться не только из эпителиальной, но и из соединительной ткани. М.М.Руднев одним из первых стал придерживаться мнения, что рак является эпителиальной опухолью. Для доказательства этого положения он начал изучать происхождение злокачественных опухолей в различных тканях в условиях эксперимента на животных. В 1870 г. был опубликован научный труд М.М.Руднева "Общая гистология раковых новообразований". В этом труде содержится основа учения о трансплантации (перевивке) злокачественных опухолей и впервые обоснованы условия, необходимые для ее успешного проведения; обязательное использование жизнеспособных, "молодых", неповрежденных клеток, причем от животных того же вида.

Родоначальником мировой экспериментальной онкологии по праву считается Мстислав Александрович Новинский (1841-1914). Работая ассистентом у профессора В.В. Воронцова, одного из наиболее талантливых учеников М.М.Руднева, М.А.Новинский выполнил, опубликовал в 1876 году и защитил на степень магистра ветеринарных наук работу "К вопросу о прививании злокачественных новообразований". В своей диссертации М.А.Новинский дал обзор произведенных другими авторами неудачных попыток трансплантации опухолей, детально изложил методику собственных опытов, описал их результаты и данные

тщательного гистологического изучения пересаженных и привившихся опухолей. Основные опыты автора заключались в перевивке мозгового рака области носа и микросомы влагалища взрослых собак на щенят. Описание опухолей, как исходных, так и разросшихся на месте прививки, свидетельствовали об их тождественности. М.А.Новинскому удалось не только первичные прививки рака и саркомы, но и вторичные перевивки. Таким образом, было положено начало созданию опухолевого штамма - культуре опухолевой ткани, сохраняющей свойства, определяющие ее видовую характеристику. Разработанная М.А.Новинским методика перевивки опухолевых тканей в основном сохранилась до наших дней.

Заметный вклад в онкологию сделан и Владимиром Валерьяновичем Подвысоцким (1857-1913) - патологом, эндокринологом, с 1887 года профессором и руководителем кафедры общей патологии Киевского университета, с 1905 г. - Новороссийского университета в Одессе, с 1905 г. - директора и заведующего отделом общей патологии Института экспериментальной медицины в Петербурге. Наряду с другими проблемами, В.В.Подвысоцкий активно интересовался причинами развития рака. Он одним из первых изучал роль паразитов и механического раздражения в происхождении опухолей, выявил значение экзогенных (поступающих в организм из окружающей среды) химических веществ, способствующих злокачественному перерождению тканей, предпринял попытку химиотерапевтического лечения злокачественных опухолей. Вместе со своими учениками В.В.Подвысоцкий в эксперименте доказал несостоятельность умозрительной теории зародышевых зачатков немецкого патолога Юлиуса Фридриха Конгейма (1839-1884), одним из первых высказал мысль о полиэтиологической природе рака, определенное значение в происхождении опухолей придавал влиянию эндогенных (образующихся в клетках самого организма) химических факторов, способствующих злокачественному перерождению.

История онкологии демонстрирует неуывдаемое стремление ученых разных специальностей постигнуть причину и закономерности злокачественных новообразований. В развитии онкологии большую роль сыграли и очень многие представители клинических дисциплин. В XIX веке делались чисто эмпирические попытки лечить рак и саркомы, но они не принесли, да и не могли принести успеха на том уровне знаний.

Вплоть до конца XIX века единственным действенным средством оставался хирургический метод. Новые диагностические и лечебные возможности принесло открытие, сделанное в 1895 году профессором Вильямом Конрадом Рентгеном (1845-1923) - немецким физиком-экспериментатором, ректором Мюнхенского университета. Он открыл новый вид лучей, названный им X-лучами и известный теперь как рентгеновские лучи.

28 декабря 1895 года Рентген вручил председателю Вюрцбургского физико-медицинского общества рукопись своего предварительного сообщения на эту тему, составленного из 17 тезисов. В начале января 1896 г. из печати вышла брошюра по этому же вопросу. Ее сразу перевели на русский, английский, французский и итальянский языки. 23 января 1896 г. В.К.Рентген сделал первый публичный доклад об открытых им X-лучах в научном обществе. В марте 1896 г. были опубликованы 4 дополнительных тезиса. В марте 1897 г. из печати вышло последнее сообщение автора в виде 11 тезисов, содержащих подробное описание свойств X-лучей. В 1912 году была расшифрована природа X-лучей. Оказалось, что они представляют собой коротковолновые электромагнитные колебания.

Первые исследования человеческого тела (рентгеновские снимки собственной руки и руки жены) произвел сам В.К.Рентген. Однако в дальнейшем он не стал разрабатывать проблему медицинского применения открытых им лучей, предоставив это врачам. В.К.Рентген отверг все предложения промышленных и торговых фирм запатентовать метод и аппаратуру и продать им патенты за солидное материальное вознаграждение с целью извлечения последующих прибылей из результатов его открытия. Рентген понимал, что открытый им новый род лучей принадлежит всему человечеству, а к личному обогащению он никогда не стремился. В связи с этим он отказался запатентовать свое открытие, отклонил звание академика, дворянство, ордена и отказался занять место президента физико-технического общества.

Предложение дать новому открытому излучению имя "рентгеновских лучей" исходило от видного немецкого анатома, гистолога и эмбриолога, профессора Рудольфа Келликера (1807-1905), который председательствовал 23 января 1896 г. в научном обществе, где Рентген делал свой доклад и произвел снимок кисти.

Взволнованный и пораженный председатель заявил, что за 48 лет его пребывания членом физико-технического общества он впервые присутствует при столь великом открытии. Сам Рентген по скромности никогда не называл открытое им излучение так, как мы называем его сейчас. До конца дней своих он писал и сообщал о них только как о X-лучах.

В 1897 г. В.К.Рентген был избран почетным членом Общества русских врачей в Петербурге, а затем не раз удостоивался многих премий, почетных дипломов и почетных званий. За выдающийся вклад в науку 10 декабря 1901 года В.К.Рентген получил первую Нобелевскую премию по физике.

Русские клиницисты очень скоро оценили открытие Рентгена и применили X-лучи для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Развитие фундаментальных наук, блестящие научные открытия XIX века, однако, не могли помочь решить социальную и научно-организационную сторону противораковой борьбы. До конца XIX века в России не было учета заболеваемости и не существовало организованной планомерной государственной противораковой службы.

Первые попытки борьбы со злокачественными опухолями сводились к признанию больных на частные пожертвования.

В 1888 г. в Тамбове открыли приют для неизлечимых больных, в том числе и для больных злокачественными новообразованиями.

В 1903 году по инициативе русского хирурга, профессора Льва Львовича Левшина (1842-1911) на частные пожертвования купцов Морозовых, Бенардаки и других в Москве был основан институт для страдающих опухолями при Московском университете. Перед институтом были поставлены не только лечебные, но и научные задачи. Выполнение последних затруднялось тем, что это был первый институт в 150-миллионной по населению России. Коечный фонд института был очень скромен - всего 60. Экспериментальные исследования и научная работа целиком зависели от средств благотворителей. Штаты института были очень скромны, даже недостаточны. Несмотря на это, научные исследования в этом первом в Европе и в России онкологическом институте проводились на высоком уровне, выполнялись сложнейшие хирургические вмешательства, делались первые попытки химиотерапии и лучевой терапии злокачественных опухолей, были

открыты особенности окислительно-восстановительных процессов в злокачественных опухолях, начала разрабатываться теория основ противораковой борьбы и организации онкологической службы в России.

В 1904 г. в Ново-Екатерининской больнице в Москве была организована экспериментальная лаборатория для изучения злокачественных опухолей.

В 1911 г. в Петербурге на средства купца Елисеева построили больницу для призрения женщин, больных злокачественными опухолями.

То, что борьбу с онкологическими заболеваниями необходимо и обязательно проводить планомерно и организовано государству и обществу, а не отдельным благотворителям, стало ясно уже в начале XX века. На этой платформе и под флагом этих идей стали организовываться различные научные общества.

В 1908 г. в Петербурге группа врачей организовала общество по борьбе со злокачественными новообразованиями. Основную задачу общество видело в изучении причин и механизмов образования опухолей, в организации лечения онкологических больных и ухода за ними.

С 1909 г. общество стало называться Всероссийским обществом борьбы с раковыми заболеваниями.

В 1910 году правление противоракового общества приняло приглашение Международного противоракового союза участвовать в конгрессе в Париже. Делегатами на этот конгресс были избраны и направлены Н.Н.Петров и К.П.Улезко-Строганова.

В этом же году было опубликовано первое отечественное руководство по онкологии - вышла в свет книга Н.Н.Петрова "Общее учение об опухолях".

Через четыре года, в 1914 году, увидела свет монография А.А.Кронтовского "Материалы по сравнительной экспериментальной патологии опухолей".

К 1914 году в России уже работал онкологический институт, две экспериментальные лаборатории в Ново-Екатерининской больнице, функционировали общества по борьбе со злокачественными новообразованиями городов Москвы и Киева, Прибалтийское и Всероссийское (с центром в Петербурге).

До начала Первой Мировой войны, весной 1914 года, состоялся 1-ый Всероссийский съезд по борьбе с онкологическими заболеваниями. 334 делегата заслушали доклады о состоянии изучения и борьбы со злокачественными опухолями в связи с желательной организацией этого дела в России, о современном воззрении на этиологию и патогенез, патологическую анатомию и иммунитет при злокачественных новообразованиях; о диагностике, лечении (оперативном, рентгенотерапии, электрокоагуляции, химиотерапии и других методах лечения рака); о статистике рака в России.

Итак, до начала 1-ой Мировой войны уже был заложен фундамент новой медицинской науки и специальности - онкологии. Разыгравшаяся война резко затормозила эту работу. Например, Московский институт для лечения страдающих опухолями временно был закрыт. Его деятельность была восстановлена только в 1920 году.

Глава вторая. ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ ПОСЛЕ 1917 ГОДА

После Октябрьской революции под руководством первого наркома здравоохранения России Н.А.Семашко (1874-1949) стала складываться государственная система здравоохранения. Основными принципами здравоохранения были провозглашены общедоступность, бесплатность и доминирующее значение профилактического направления.

Несмотря на то, что не закончилась Первая Мировая война, началась Гражданская война, вопросы организации здравоохранения и активизации изучения проблемы злокачественных опухолей были не упущены и постоянно находились в поле зрения. В ряде крупных городов России, в других республиках открылись научно-исследовательские институты и лечебные учреждения.

В 1918 году в Петрограде был создан Государственный рентгенологический, радиологический и раковый институт, первым директором которого стал доктор медицины, рентгенолог Михаил Исаевич Неменов (1880-1950). Это был первый в мире институт подобного профиля, сыгравший большую роль в становлении отечественной рентгено-радиологии и онкологии. По его образцу подобные институты впоследствии были организованы во многих крупных городах России и других республик, а также за рубежом. Работой института в свое время интересовался В.Рентген.

В 1920 году возобновил свою работу в качестве базы Московского университета Московский институт для лечения опухолей. Директором института стал профессор Петр Александрович Герцен (1871-1947), внук великого русского демократа А.И.Герцена, разносторонний блестящий хирург, видный онколог, создатель крупной школы отечественных хирургов, основоположник московской школы онкологов, что нашло отражение в присвоении его имени этому институту. П.А.Герцен считал, что для успешного лечения больных с новообразованиями необходимо широкое санитарное просвещение населения, а также активное участие органов здравоохранения. По его инициативе в 1930 г. был учрежден специальный комитет,

которому было поручено разработать положение о Московской онкологической организации.

В 1920 году в Киеве и Харькове были созданы рентгено-радиологические институты. В 1924 г. был открыт Московский рентгено-радиологический институт.

В 1926 году в Ленинграде (ныне Петербурге), при больнице им. И.И.Мечникова было открыто онкологическое отделение, преобразованное вскоре в научно-исследовательский институт онкологии. Возглавил институт и руководил им бессменно почти 40 лет выдающийся врач, хирург, признанный основоположник отечественной онкологии, профессор Николай Николаевич Петров (1876-1964). В 1963 г. член-корреспондент Академии наук (с 1939 г.), академик АМН СССР (с 1944 г.), заслуженный деятель науки РСФСР (1935), Герой Социалистического труда (1956), лауреат Государственной премии СССР (1942) Н.Н.Петров за цикл работ по вопросам экспериментальной и клинической онкологии был удостоен Ленинской премии.

В 20-40-е годы в СССР был развернут еще ряд онкологических и рентгено-радиологических институтов: в 1925 году - в Симферополе, в 1930 году - в Свердловске и Воронеже, в 1931 году - в Ростове-на-Дону, Ташкенте, Одессе, Новгороде, в 1936 г. - в Томске, в 1941 г. - в Баку.

В 1925. г. под руководством народного комиссара здравоохранения России Н.А.Семашко было проведено 1-ое Всероссийское совещание по онкологии, которое оказало существенное влияние на развитие онкологии как самостоятельной науки и самостоятельной отрасли здравоохранения.

Первый Всесоюзный съезд онкологов, состоявшийся в 1931 г. в Харькове, и Всеукраинский съезд онкологов, состоявшийся в 1938 г., отметили значение государственных мер борьбы со злокачественными новообразованиями, пришли к выводу о важности учета онкологических больных, изучения заболеваемости и смертности от рака, о необходимости подготовки специалистов-онкологов, об организации специальных онкологических диспансерных учреждений, проведении профилактических мероприятий.

Развитие онкологии в нашей стране было вынужденно приостановлено в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 г.г., когда наш народ мобилизовывал все материальные и моральные ресурсы на защиту Отечества, для победы над фашистскими



захватчиками. Многие онкологи были призваны хирургами в действующую армию. Ряд институтов и специали-зированных онкологических больниц пришлось вынужденно перестроить и перепрофилировать под госпитали для раненых.

Однако уже 30 апреля 1945 г. было принято историческое постановление Совета Народных Комиссаров СССР "О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению". Этим постановлением специализированная онкологическая помощь больным декретировалась на территории всего СССР, благодаря созданию Государственной онкологической службы в нашей стране. Организовывалась повсеместная система учета онкологических больных, своевременной диагностики опухолей, организовывались специальные онкологические институты, диспансеры, пансионаты при диспансерах, кабинеты, выделялись для профиликации по онкологии койки в городских больницах.

Подготовка этого документа осуществлялась группой специалистов под руководством профессора Александра Ивановича Савицкого (1887-1973) - хирурга-онколога, организатора онкологической службы, с 1944 г. директора Онкологического института имени П.А.Герцена. А.М.Савицкий первым возглавил созданное в соответствии с Постановлением СНК СССР Управление противораковых учреждений при Наркомздраве СССР и в последующие годы наряду с клинической и педагогической работой он занимался вопросами организации онкологической помощи. При его активном участии в 1956 г. был создан первый сборник инструкций по классификации, определению стадий и лечению злокачественных опухолей.

В 1951 г. в Москве в системе Академии медицинских наук СССР был организован Институт экспериментальной патологии и терапии рака. С 1959 г. он получил название Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. С 1975 г. на базе этого института открыт Всесоюзный онкологический научный центр (ВОНЦ) АМН СССР. Это уникальное научно-исследовательское учреждение, состоящее из нескольких институтов, концентрирует и координирует научные исследования в стране по разным направлениям онкологии. С 1951 г. по 1987 г. сначала Институтом, а затем Центром руководил выдающийся советский ученый, хирург, онколог, академик АН и АМН СССР, президент АМН СССР, Герой Социалистического труда, профессор Николай Николаевич Блохин (1912-1991).

В настоящее время Центром руководит академик РАН и РАМН, профессор Николай Николаевич Трапезников. Онкологическая помощь населению в СНГ развита широко. 21 онкологический институт, 248 республиканских, областных, городских онкологических диспансеров, кафедры онкологии при медицинских институтах и институтах усовершенствования врачей составляют специальную онкологическую службу, в задачу которой входит проведение противораковых мероприятий в масштабе всего содружества. В основу деятельности всех онкологических учреждений положен диспансерный метод работы.

Координирующим научным центром в области онкологии является Научный совет по проблеме злокачественных новообразований при Российской Академии медицинских наук.

Наука, занимающаяся изучением причин возникновения и последовательности отдельных взаимосвязанных и взаимозависимых этапов развития опухолей у людей, клинических проявлений опухолей разных локализаций, организацией и разработкой методов диагностики и совершенствованием методов лечения и профилактики опухолей, носит название онкология. Название происходит от греческих слов *ουχοζ* - масса, опухоль и *λογος* - слово, учение.

А детская онкология - особый раздел онкологии, занимающийся теми же задачами, что и общая онкология, но с учетом особенностей растущего, развивающегося организма ребенка в возрастные периоды от новорожденности до подросткового возраста (0-18 лет). Детская онкология в своем развитии также имеет четкие, заметные вехи.

Первая веха - это 1922 год. Решением Наркомздрава в Москве был создан Государственный научный институт охраны материнства и младенчества, в дальнейшем - Институт педиатрии АМН СССР, затем Научный центр здоровья детей РАМН.

Вторая веха - это 1930 год. В этот год было принято решение об организации специальных факультетов охраны материнства и младенчества в медицинских институтах, получивших в 1934 году название педиатрических факультетов. С этого времени в стране появилась новая врачебная специальность - педиатр.

В 1952 и 1961 годах вышли первые монографии по детской онкологии, написанные хирургом-травматологом Мстиславом Васильевичем Волковым, рентгенологом и радиологом Клавдией

Абрамовной Москачевой, педиатром-гематологом Галиной Сергеевной Мухамедзяновой.

20 января 1962 года на базе 1-ой детской городской клинической больницы Москвы было создано первое в нашей стране детское онкологическое отделение. В 1965 году это отделение стало клинической базой Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (теперь - Российского онкологического научного центра). 17 мая 1976 года детские отделения расположились в комплексе зданий РОНЦ на Каширском шоссе и из него выделилось самостоятельное детское гематологическое отделение, которое стало заниматься проблемой злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей.

Опыт этих клиник показывает огромные возможности, которыми располагает современная медицина в борьбе со злокачественными новообразованиями у детей. С каждым годом увеличивается число детей, которых удалось излечить, и зависит это не только от достижений в лечении злокачественных новообразований, но и от своевременного распознавания опухолей.

В настоящее время в детской консультативной поликлинике Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии РОНЦ может быть проконсультирован практически любой ребенок с подозрением на злокачественную опухоль.

Все детские отделения и детская поликлиника РОНЦ явились базой для создания онкологической службы в Москве, на их базе работает Проблемная комиссия по детской онкологии при Научном Совете по злокачественным новообразованиям при РАМН. Опыт в этой области, а также в международном сотрудничестве указывает, что для решения практических вопросов детской онкологии необходимо создание особой организации онкологической помощи детям. Во многом прообразом такой организации является организация онкологической помощи детям в Москве.

Онкологическая помощь детям оказывается во всех диспансерах страны. Кроме того, имеются крупные специализированные детские онкологические отделения в ряде городов (Москва, Петербург, Балашиха Московской области, Киев, Рига, Ташкент, Бишкек, Душанбе, Тбилиси, Алма-Ата, Нижний Новгород, Волгоград, Пермь, Кемерово, Хабаровск). В настоящее время создаются крупные онкологические диспансеры со стационаром на 200-400

коек, с многочисленными диагностическими лабораториями, пансионатами для приезжающих на обследование и амбулаторное лечение. При большинстве из них имеются специализированные онкологические детские отделения.

Для обращения в специализированное онкологическое учреждение родителям заболевшего ребенка нужно иметь с собой паспорт, направление врача любого профиля на консультацию к педиатру-онкологу или к педиатру-онкогематологу, выписку из истории развития и заболевания ребенка, анализы крови и мочи, рентгеновские снимки грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Если в детском учреждении (в поликлинике, в детской больнице) более тщательно обследовали перед консультацией ребенка, производили какие-то манипуляции, исследования, важно также приложить и их. Как правило, в этом случае речь идет об окрашенных мазках пунктатов лимфатических узлов и костного мозга, о стеклах-препаратах (или сыром материале) биопсии лимфатических узлов или других органов и тканей. Перечень необходимых для консультации исследований важно во-время и правильно подсказать родителям, особенно если они обращаются за консультацией в другой город. Чем более полно проведено первое обследование заболевшего ребенка, тем легче и быстрее будет проведена последующая консультация специалиста, будет сокращено время для проведения дополнительного обследования.

В настоящее время общепризнано, что наиболее целесообразной является централизованная помощь детям со злокачественными новообразованиями, состоящая из нескольких звеньев (схема 1). Каждое из звеньев выполняет свои функциональные задачи, конечной целью которых является своевременная диагностика и адекватная терапия злокачественных новообразований у детей.

Согласно приказу №590 (1986 г.) Минздрава СССР поликлинический детский онкологический кабинет должен быть открыт в каждом областном, краевом, республиканском центрах страны. Исключительно важным, а на первых этапах и основополагающим разделом его деятельности является организационно-методическая работа, объем и разносторонность которой постоянно увеличивается. Получение достоверных статистических данных о заболеваемости и смертности детей со злокачественными новообразованиями серьезно затруднено несколькими обстоятельствами. Во-первых, в зависимости от вида

и локализации новообразования больные дети поступают в специализированные (нейрохирургическое, ортопедо-травматологическое, гематологическое, офтальмологическое, урологическое) и неспециализированные педиатрические отделения. Даже при наличии онкопедиатрического отделения, обеспечивающего обследование и лечение больных злокачественными новообразованиями (обычно кроме детей нейрохирургического профиля и с лейкозами), на первом этапе до 95% больных госпитализируются до уточнения диагноза в неспециализированные отделения педиатрического профиля.

Функциональные задачи различных звеньев онкопедиатрической службы

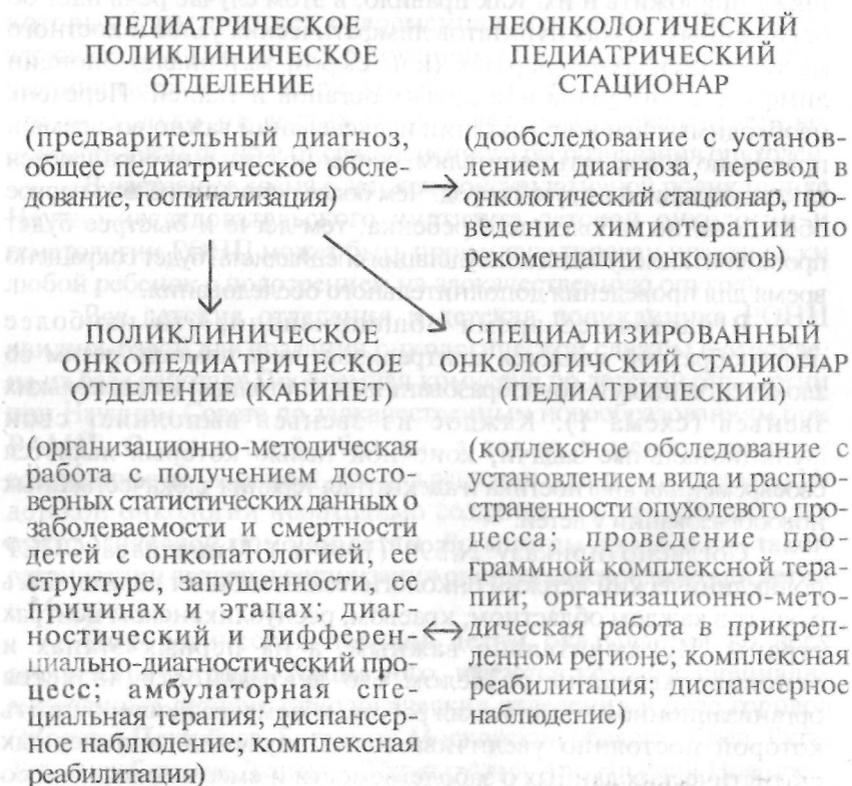


Схема 1.

Согласно приказу МЗ СССР учет и регистрация детей со злокачественными новообразованиями должны осуществляться централизованно онкодиспансером. На каждого выявленного ребенка, страдающего злокачественной опухолью, каждый врач обязан заполнить в двух экземплярах учетную форму №090/у (извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другим злокачественным новообразованием), которая является основным документом для составления отчета-вкладыша №6 (учетно-отчетной формы лечебно-профилактического учреждения №1 по заболеваемости). В отдельных случаях эти сведения дополняются "Выпиской" из истории болезни больного со злокачественной опухолью (учетная форма №027-1/у), протоколом на выявление у больного запущенной формы злокачественной опухоли (учетная форма №027-2).

Для получения достоверных статистических данных важнейшее значение имеет регулярная сверка документации онкодиспансера с документацией педиатрических стационаров общего и специального профиля. Подобная сверка осуществляется врачами детского онкологического кабинета или специально выделенным сотрудником организационно-методического кабинета.

Консультативно-диагностическая помощь в детском онкологическом кабинете должна оказываться всем больным, направляемым любым лечебно-профилактическим учреждением, при малейшем подозрении на опухолевый процесс. Наиболее целесообразно в связи с этим функционирование его при центральных детских больницах. Вместе с тем необходимо предусмотреть наличие различных диагностических служб (лабораторной, рентгенологической, цитологической и других).

Диспансерное обеспечение - важная функциональная задача педиатрического онкокабинета не только для детей, находящихся под подклиническим наблюдением, но и получающих периодически стационарное лечение по поводу злокачественных новообразований.

Всех взятых под диспансерное наблюдение больных следует распределить на клинические группы:

К группе Ia относят больных с неясной клинической картиной, при наличии подозрения на заболевание злокачественным новообразованием. Больных группы Ia по мере установления окончательного диагноза снимают с учета или переводят в другие группы. Углубленное обследование больных Ia клинической группы

должно быть организовано не позднее чем через 10 дней с момента взятия на диспансерный учет.

К группе Iб относят больных с предопухолевыми заболеваниями.

Ко II клинической группе следует относить больных злокачественными новообразованиями, которые в результате применения современных схем лечения могут быть полностью излечены от злокачественного новообразования, а также больных, у которых может быть достигнута длительная ремиссия.

В составе II клинической группы выделяется подгруппа IIа больных, подлежащих радикальному лечению. Под радикальным лечением следует понимать применение современных методов лечения опухолевого процесса, направленных на полное излечение больного от опухоли.

К группе III - практически здоровых лиц - следует относить больных, которым проведено радикальное лечение (хирургическое, лучевое, комбинированное или комплексное), при отсутствии рецидивов и метастазов. Лица этой группы, в случае возникновения у них рецидивов заболевания, переводятся в группу II для проведения специального лечения (хирургического, лучевого и др.) или в группу IV, если проведение специального лечения не показано в связи с распространенностью процесса.

К IV клинической группе - распространенная форма злокачественного новообразования - относят больных, радикальное лечение которых уже невозможно, даже в том случае, если им намечено проведение хирургического, комбинированного, комплексного и других видов лечения с паллиативной (симптоматической) целью.

В Москве в онкогематологическом кабинете повторные посещения больных гемабластозами составили 70%, а с неопухолевыми и пограничными заболеваниями - 17,7%; в онкологическом кабинете повторные посещения детей с новообразованиями составили 39,6%, а с доброкачественными и неопухолевыми заболеваниями - 31,3% от общего числа принятых детей в этих кабинетах.

Высокие показатели повторных посещений детей со злокачественными новообразованиями, а также с неопухолевыми и пограничными заболеваниями отражают диспансерный характер работы кабинетов, а также широкое внедрение методов специальной терапии, в основном химиотерапии, в амбулаторных условиях.

Исключительно важное значение имеет формирование "групп риска". В гематологическом кабинете - это в основном дети с лимфоаденопатиями неясного генеза; при отборе детей в "группы риска" при эмбриональных солидных новообразованиях большое значение имеет система медико-генетического консультирования, разработанная в НИИ ДОГ РОНЦ.

Детские онкологические межобластные (республиканские) отделения (центры) являются основой стационарной специализированной помощи детям со злокачественными новообразованиями и организационно-методической работы в прикрепленных к ним регионах.

Специфика детского онкологического отделения требует создания не только определенных звеньев и обслуживающих бригад специалистов (педиатра, детского хирурга, радиолога, химиотерапевта, психотерапевта, патолога и др.), но и воспитания врача нового профиля - онколога-педиатра. Сравнительно небольшая абсолютная заболеваемость детей злокачественными новообразованиями является объективной причиной для создания самостоятельных, далеко отстоящих одно от другого детских онкологических отделений на 50-60 коек, обслуживающих регионы населения до 4-5 млн. При этом учитывается, что больные дети должны госпитализироваться в отделение неоднократно для контрольного обследования или лечебных курсов специального лечения.

Необходимость создания специализированных детских онкологических отделений диктуется рядом факторов, первый из них - возможность оказания эффективной лечебной помощи.

С 1970 года начали создаваться международные организации по борьбе с раком у детей. При международном противораковом союзе создан Комитет по раку у детей. Итогом деятельности отечественных онкологов-педиатров явились I-я (Ростов-на-Дону, 1982) - и II-ая (Душанбе, 1988) конференции и ряд симпозиумов по детской онкологии.

Глава третья. ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Для объяснения происхождения опухолей у детей использовались те гипотезы общей онкологии, которые можно было приспособить для объяснения врожденного характера опухолей у детей. Ряд авторов, основываясь на особенностях детской онкологии, предлагали гипотезы специально для объяснения возникновения опухолей у детей (Peller S., 1960; Knudson A., 1976).

Теория Конгейма, выдвинутая в 70-х годах XIX столетия, была первой теорией, которой воспользовались при изучении этиологии опухолей в детском возрасте. Согласно этой теории опухоли происходят из персистирующих эмбриональных зачатков вследствие нарушения эмбриогенеза. Во время внутриутробного развития плода происходит смещение эмбриональных зачатков тканей. Оставшись неиспользованными при строительстве организма, эти “заблудшие”, эктопированные клетки, располагаясь группами, могут длительное время не проявлять себя. При присоединении внутренних и внешних раздражителей эти зачатки могут дать опухолевый рост.

Указанная теория имеет несколько вариантов, которые, однако, не способны объяснить происхождение большинства опухолей у взрослых (Шабал Л.М., 1975). Возражением против теории Конгейма служит преимущественное развитие опухолей в пожилом возрасте - опухоли у взрослых сравнительно редко развиваются в области жаберных дуг, эмбриональных протоков, а чаще в эпителии желудочно-кишечного тракта (Петерсон Б.Е., 1960). В то же время этиологию опухолей почек у детей (нефробластому) можно рассматривать с позиций теории Конгейма.

Эмбриогенез мочевой системы человека очень сложен. Почка в своем развитии проходит три генерации: 1) пронефрос, или предпочку; 2) мезонефрос, или первичную почку; 3) метанефрос, или постоянную почку. Две первые генерации в своем развитии связаны друг с другом, третья закладывается вне связи с предыдущими и развивается из двух отдельных зачатков, а именно

из "нефрогенной бластомы" - промежуточной мезодермы, расположенной каудальнее мезонефроса, и из выпячивания "вольфова тела" (О.Я.Григорова и Б.М. Петтен). Отклонение от нормального хода этого сложного развития и обуславливает частоту пороков и опухолей почек у детей (Л.А. Дурнов, 1967).

А.В.Ясонов (1977) полагает, что теория Конгейма может объяснить происхождение ряда опухолей у детей типа гамартом - опухолевидных врожденных аномалий тканевого развития, состоящих из местных тканей и тканей, чужеродных для данной локализации. Э.Поттер (1971) считает, что почти все доброкачественные опухоли у детей, кроме тератом, являются гамартомами.

Происхождение злокачественных опухолей по теории Конгейма частично подтверждается экспериментальными исследованиями, проведенными в РОНЦ, где была показана возможность "спонтанной" малигнизации эктопированных эмбриональных клеток (С.Н.Зинзар, Б.И.Лейтина, Б.Г.Тумян, Г.Я.Свет-Молдавский, 1972, 1973). В связи с этим А.В.Ясонов указывает на то, что наиболее распространенные опухоли у детей (нейробластомы, нефробластомы, медуллобластомы, гепатобластомы) являются органотропными, возникающими в течение эмбрионального, фетального или раннего постнатального периода из незрелых зачатков органов и тканей.

Еще в 1960 г. М.А.Скворцов писал, что не менее 58% опухолей у детей связаны с тем или иным нарушением органогенеза. П.Д.Годорожа и Н.М.Годорожа (1981) считают, что с теорией Конгейма согласуется возникновение опухолей головы, расположенных вдоль сращения отдельных частей лица, в раннем эмбрио- и органогенезе которого участвуют все три зародышевых листка: экто-, мезо- и энтодерма. Эти же авторы приводят для объяснения формального генеза опухолей у детей ряд фактов, которые также согласуются с теорией Конгейма: сочетание опухоли с нарушениями развития; наиболее частое возникновение опухолей в возрасте до 3 лет; преимущественно соединительнотканый генез опухолей; отсутствие предопухолевых заболеваний.

Теория Фишер-Вазельса (сформулированная в 20-х годах XX столетия) придает наибольшую роль в возникновении опухолевого процесса тем условиям, при которых ткань в течение длительного срока получает мощные физиологические или патологические импульсы к росту. Они могут возникать вследствие

повторной гибели или регенерации ткани (частое воздействие рентгеновских лучей), либо под влиянием более или менее длительного быстрого и сильного роста ткани в известные возрастные периоды (например, опухоли костей и лимфатической ткани). С этим связывается возникновение определенных опухолей у детей в различные возрастные периоды. Так, опухоли костей у детей чаще всего диагностируются в период полового созревания (12-17 лет); то же можно сказать и об опухолях щитовидной железы, а также о злокачественных лимфомах. Возрастное различие в возникновении лейкозов у детей также характерно: у детей до 1 года - редко, затем число заболеваний резко увеличивается среди детей в возрасте 2-4 лет и 5-9 лет, а затем снижается среди детей в возрасте 10 лет. На возрастной период от 2 до 9 лет приходится более половины всех лейкозов в детском возрасте.

А.В.Ясонов (1977) так представляет себе возникновение и развитие опухолей в свете теории Фишера-Вазельса.

1) Опухоли могут возникнуть из эмбрионального тканевого зачатка. В детском организме могут сохраняться остатки эмбриональной ткани, в том числе и скопление клеток примитивной мезенхимы. Такие опухоли называются дизэмбриогенетическими или дизэмбриопластическими.

2) Опухоли могут развиваться из зрелого тканевого зачатка в результате пролиферации клеток под воздействием каких-либо факторов внешней среды (и внутренней). Примером подобных опухолей, вероятно, могут быть злокачественные новообразования лимфатической системы, костей и щитовидной железы (которые, как правило, не встречаются у новорожденных и детей до 1 года), а также некоторые другие.

3) Опухоли могут возникнуть из "заблудших" в процессе эмбриогенеза тканевых скоплений, не свойственных данной локализации. Такие опухоли и называются дизонтогенетическими.

Нетрудно заметить, что в рассуждениях автора и теория Конгейма, и теория Фишера-Вазельса смыкаются. Fischer M. (1943) также считает, что ранняя детерминация неиспользованных зародышевых зачатков при наличии определенных реализующих факторов приводит к развитию из них опухолей.

В 1960 г. S.Teller предложил теорию трансплацентарного канцерогенеза злокачественных опухолей у детей, согласно которой большинство опухолей в детском возрасте возникает трансплацентарным путем. Согласно этой теории, опухоли у детей

развиваются в связи с канцерогенными веществами, проникающими в плод через плаценту, а в отдельных случаях - в связи с тем, что кровь из верхних и нижних полых вен не смешивается в правом предсердии, вследствие чего верхняя часть туловища, голова и шея получают кровь, более насыщенную канцерогенными веществами. S.Peller именно этим обстоятельством объясняет, почему у детей поражение опухолями верхней половины туловища, шеи и головы встречается в 3 раза чаще, чем у взрослых (соответственно 59% и 21%). Лейкозы, с точки зрения этой теории, возникают у детей чаще других новообразований (48,3% по сравнению с 39% у лиц старше 30 лет) потому, что находящиеся в крови плода канцерогены непосредственно воздействуют на сосудистый эндотелий, который подвергается злокачественному перерождению и является исходной точкой в развитии лейкемии.

С нашей точки зрения, теория S.Peller, в которой за основу взята неправильная исходная позиция (трансплацентарный blastomagenesis), содержит в себе в качестве аргументов недостаточно убедительные факты. У детей раннего возраста опухоли нижней половины туловища не менее часты, чем у взрослых (нейробластомы, нефробластомы, гепатобластомы, опухоли мягких тканей конечностей), врожденный лейкоз у детей встречается реже, чем лейкоз у детей старшего возраста. Как в таких случаях объяснить по этой теории преобладание системных новообразований (лейкоз, злокачественные лимфомы) у детей в возрасте 4-10 лет? Как объяснить частоту возникновения опухолей костей в возрастном периоде от 7 до 16 лет? A.Knudson (1976) объясняет происхождение опухолей у детей генетическими нарушениями. Он выделяет группу наследственных и не наследственных эмбриональных опухолей. Согласно этой теории, все билатеральные и часть унилатеральных опухолей относятся к наследственной группе, а остальные возникают за счет соматических мутаций (см. главу "Нефробластома" и главу "Ретинобластома").

П. Конрад и Д. Эрл (1981), указывая, что чаще других в раннем детском возрасте встречаются острый лимфолейкоз, нейробластома, опухоль Вилмса, гепатобластома, ретинобластома и рабдомиосаркома, считают, что опухолевые заболевания в столь раннем возрасте заставляют предположить либо краткое воздействие сильного канцерогена, либо специфический мутагенный процесс во время внутриутробного развития.

В связи с эндемическим распространением африканской лимфомы (лимфомы Беркитта), которая обычно поражает детей в возрасте 4-8 лет, была высказана мысль о вирусной природе этого новообразования. Получено много данных, говорящих о причастности вируса к лимфоме Беркитта. Несколько вирусов было выделено прямо или из культуры опухоли. R. Bell (1964, 1970) выделил RNA-вирус, реовирус третьего типа. Однако прямой связи между этими вирусами и лимфомой Беркитта все же установить не удалось (Harris J., 1970). В 1964 г. из культуры опухолевых клеток (полученных от пациентов в эндемичной по африканской лимфоме зоне) выделен вирус герпесоподобного типа (Epstein et al.). Этот вирус, названный вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), способен вызывать длительную пролиферацию лимфоидных клеток человека как *in vitro*, так и *in vivo* при инфекционном мононуклеозе. Дальнейшее изучение вируса ЭБВ показало, что он вызывает образование специфических антител. При этом высокие титры ЭБВ-антител были, как правило, связаны с инфекцией при мононуклеозе, лимфоме Беркитта и назофарингеальной карциноме.

В. Klein (1972) сообщил, что лабораторные данные подтверждают несомненную связь вируса Эпштейна-Барр с лимфомой Беркитта. В последних работах Spiegelman и соавт. (1973) предполагается, что оба типа вируса (RNA и ЭБВ) могут участвовать в этиологии африканской лимфомы. Вирусную теорию пытаются использовать для объяснения некоторых других системных злокачественных новообразований у детей. Так, вирусную этиологию лейкозов G. Thomas и соавт. (1972, 1975), P. Campbell (1975) подкрепляют наблюдениями, когда у нескольких больных, которым был пересажен костный мозг, при рецидиве пораженными оказались донорские клетки, а не клетки реципиента. П. Конрад и Д. Эртл (1981) указывают в связи с этим, что у членов семьи больного в некоторых случаях удается обнаружить антитела к специфическому антигену этой опухоли. Авторы объясняют это следующим образом: действие онкогенного агента на всю семью вызвало резистентность у большинства членов семьи и заболевание у одного из них. N. Vianna и соавт. (1972), D. Kinge и соавт. (1973) указали на большую возможность горизонтальной передачи при лимфогранулематозе, и указывают на возможную инфекционную природу этого новообразования.

Большой интерес представляет для детской онкологии теория иммунологического контроля (Burnet, 1970). Согласно этой теории

Предполагается, что потенциально у практически здорового человека {ложена возможность злокачественного перерождения клеток, но что возможность сдерживается защитными силами здорового организма. Эта теория подтверждается тем, что у детей с поломками иммунной системы чаще возникают злокачественные новообразования. Известно также, что у детей с иммунодефицитными заболеваниями часто встречаются системные новообразования (при агаммаглобулинемии, атаксии-гелеангиэктазии-синдроме Луи-Бар, и др). Даже одна из опухолей, нередко встречающаяся у детей, - лимфогранулематоз, по классификации D.Nezelof (1968) и научной группы ВОЗ (1970), относится к вторичным иммунодефицитным болезням. В эту же классификацию входят и ассоциации иммунодефицитных заболеваний с аутоиммунными заболеваниями и пролиферативными опухолевыми заболеваниями. П.Конрад и Д.Эрл (1981) считают необходимым учитывать иммунные защитные силы для объяснения "доброкачественного" течения некоторых опухолей у детей и особенно спонтанной регрессии нейробластомы (см, главу "Нейробластома"). Концепция иммунологической теории (так называется эта теория) имеет не только горячих сторонников, но и противников. По мнению некоторых авторов (Moller G., Moller P., 1976), эта теория не объясняет происхождения опухолей у детей и к ней следует относиться скептически.

К. Hmann (1981) в обзоре литературы последних лет приводит частоту врожденных опухолей, среди которых встречаются лейкозы, нейробластомы, реже - саркомы, опухоли печени, опухоль Вильмса, тератомы и опухоли мозга. По его данным, в среднем на 1 млн. новорожденных в первые 28 дней жизни встречаются 1 новообразования. Анализируя данные литературы, он относит к причинам возникновения врожденных опухолей и трансплацентарную передачу опухоли плоду, от матери; 2) формирование эмбриональных опухолей в опухолевые

Более поздние возникающие опухоли, судя по обзорам, могут быть вызваны следующими причинами 1) канцерогенное действие химических препаратов (стильбестрол, талидомид); 2) врожденные дефекты ферментов, при которых опухоль может провоцироваться лучевыми воздействиями (например, при пренатальной ксеродерме); 3) пренатальные хромосомные aberrации,

способствующие острому лейкозу; 4) пренатальные генетические нарушения, определяющие возникновение пороков развития, как предшественников злокачественных опухолей; 5) генетические влияния, определяющие семейные опухоли (например, полипоз, ретинобластома и др.).

Анализируя литературу последних лет, можно убедиться, что авторы работ, опубликованных в последнее десятилетие, считают, что основные причины, которые могут рассматриваться при изучении этиологии опухолей у детей, сводятся к генетическим нарушениям и срыву иммунного контроля. По-видимому, эта проблема значительно сложнее.

Какие же факты могут быть использованы для построения гипотезы о происхождении опухолей у детей?

1. Врожденный характер большинства опухолей в раннем детском возрасте. На внутриутробное возникновение опухолей у детей указывают многие. Н.И.Голубь (1975) считает, что клинические и клинико-эпидемиологические наблюдения (R.Miller, 1968) и результаты математического анализа (Эмануэль Н.М. и др., 1969) позволяют утверждать: динамика роста злокачественных новообразований у детей, таких, как опухоль Вилмса (нефробластома), нейробластома, рабдомиосаркома и некоторые другие, говорит о том, что индукция опухолевого роста, обнаруживаемого у ребенка, обычно происходит еще в период эмбриогенеза.

Наиболее распространенные опухоли у детей раннего возраста имеют врожденный характер (нефробластома, нейробластома, медуллобластома, ретинобластома, гепатобластома). Они встречаются главным образом у детей моложе 3 лет, гораздо реже у детей старше 5 лет и только в 1-3% наблюдений у больных старше 15 лет. В то же время опухоли, распространенные у детей старшего возраста и взрослых (раковые опухоли желудка, пищевода, молочной железы, легких, матки, злокачественные лимфомы), встречаются у детей раннего возраста как казуистика. Так, по данным J.Naule и соавт. (1963), в группе из 69 детей, страдающих опухолями щитовидной железы, лишь в одном наблюдении был обнаружен рак щитовидной железы у 6-месячного ребенка. Н.П.Маслов и соавт. (1975) отмечают, что из 83 детей с опухолями щитовидной железы ни одного не было в возрасте до 1 года. Следует указать на отсутствие в этом возрасте опухолей костей, часто встречающихся у детей старшего возраста. Описано лишь 4 наблюдения злокачественных опухолей костей у детей до 1 года: 3 наблюдения

саркомы Юинга, и одно наблюдение (М.В.Волков, 1974) остеогенной саркомы костей свода черепа.

Ю.В.Гулькевич и Т.О.Рабцевич (1964) в обзоре литературы пишут, что у новорожденных неизвестны самые частые органные формы рака у взрослых (желудок, легкое, матка, молочная железа) и "рак в этом возрасте протекает относительно благоприятно, если будет своевременно диагностирован и удален". Последнее утверждение основывается на наблюдениях рака щеки с метастазами в лимфатические узлы у 2-недельного ребенка (Dick R., 1954), плоскоклеточного ороговевающего рака языка (Frank M. et al., 1936) также в 2-недельном возрасте, базально-клеточного рака носа у ребенка в возрасте 1 месяца (Ф.Ф.Маломуж, 1958). Со времени опубликования обзора прошло 40 лет и за это время появились публикации о других случаях эпителиальных опухолей у детей раннего возраста, но эти сообщения остаются единичными, и у детей в возрасте до 1 года занимают менее 1% всех злокачественных опухолей, наблюдаемых у них.

2. Связь злокачественных опухолей с пороками развития. Во многих главах мы указываем на довольно частое сочетание опухолей у детей раннего возраста с различными аномалиями. Особенно часто опухоль Вильмса сочетается с гемигипертрофией, синдромом Beckwith-Weidemann, аниридией (у детей, у которых диагностирована спорадическая аниридия, сочетающаяся с интерстициальной делецией короткого плеча хромосомы 11, риск развития нефробластомы возрастает до 90%). Meadows J. и соавт. (1975) сообщают о женщине с гемигипер-трофией и ее 3 детях, у которых возникла опухоль Вилмса.

3. Наследственность некоторых опухолей у детей. Доказана наследственность при билатеральных опухолях. A.Nielsen, M.Goldschmidt (1968) указывают, что наследственность ретинобластомы связана с доминантным геном. По их сведениям, в больницах Копенгагена в 1910-1915 г.г. лечилось от ретино-бластомы 69 больных, из которых 13 умерли. У этих больных был 131 ребенок, в том числе 124 ребенка, происходивших из 60 семей, были здоровы, а 7 детей из 6 семей унаследовали заболевание. Пигментная ксеродерма (мы наблюдали 5 детей с этим заболеванием) также относится к наследственным заболеваниям. В одной семье здоровые мать и отец были двоюродными братом и сестрой. У них было 10 живых детей, из числа которых второй, шестой и седьмой ребенок (все девочки) заболели пигментной ксеродермой (Е.Каудри, 1948).

Сестра матери этих детей вышла замуж за своего двоюродного брата с материнской стороны. У этих супругов, которые остались здоровыми, было 5 детей. Их второй ребенок (мальчик) и пятый (девочка) погибли от пигментной ксеродермы. С.Koller (1948) составил большой обзор литературы и описал 3 семьи, в которых наблюдали случаи пигментной ксеродермы. На фоне пигментной ксеродермы в 100% случаев возникает рак кожи (так было и во всех наших наблюдениях - все девочки). Пигментная ксеродерма - заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Также наследственен и полипоз кишечника у детей, но к развитию рака он приводит лишь у взрослых. В настоящее время известно около 100 генетически обусловленных синдромов, которые предрасполагают к развитию неопластических процессов в детском возрасте. В одних случаях новообразование является обязательной составной частью синдрома (нейрофиброматоз, голубой невус и т.д.), при других - резко повышается вероятность возникновения опухоли (синдромы Хиппеля - Линдау, Штурге - Вебера, Клиппеля - Треноне - Вебера). Большинство опухолей, встречающихся у детей раннего возраста, относится по типу наследования к аутосомно-доминантной группе.

4. Иммунологическая некомпетентность некоторых детей со злокачественными опухолями. Общие иммунологические паранеопластические синдромы (это подтверждается наблюдениями нашей клиники) свидетельствуют о состоянии иммунодепрессии (в той или иной степени) у детей со злокачественными опухолями. У них отмечается снижение реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов, уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, повышенное содержание иммуноглобулинов, компонентов комплемента и других иммунокомпетентных белков - ослабление клеточных и усиление гуморальных реакций (диссоциация иммунологических реакций). D.Kheale, A.Stewart (1978) выясняли иммунобиологическое состояние детей со злокачественными опухолями. С этой целью авторы провели ретроспективный анализ частоты простудных и других заболеваний у 10556 детей, умерших от злокачественных опухолей в возрасте до 15 лет. Контрольную группу составила аналогичная группа детей, не имеющих онкологических заболеваний. Установив, что дети, заболевшие затем злокачественной опухолью ретикулоэндотелиальной системы, достоверно чаще болели простудными и инфекционными болезнями, авторы пришли к

выводу о нарушении у них иммунобиологической резистентности. Ю.Е.Корнев (1975) указывает, что до обнаружения опухоли у больных с нефробластомой чаще наблюдались различные простудные заболевания, ангина, пневмония. По данным автора, они неоднократно отмечались у 38 из 60 детей. С. Burnet (1970) отмечает, что при иммунодепрессии у иммунодефицитных больных нередко развиваются опухоли лимфатической системы. В. Dictor (1980) приводит наблюдение иммунобластной саркомы после пересадки эпителиальной ткани зубной железы у иммунодефицитного ребенка. В 1-ю неделю жизни у этой девочки при рентгенологическом исследовании обнаружено отсутствие тени зубной железы. Специальное иммунологическое обследование выявило тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние. После пересадки зубной железы в возрасте 3,5 лет было отмечено улучшение иммунологического статуса, но через несколько недель появились ознобы и лейкоэмические инфильтраты в легких. Через 2,5 месяца девочка умерла при явлениях желудочно-кишечного кровотечения. На вскрытии обнаружена распространенная инфильтрация элементами злокачественной лимфомы в области пересадки зубной железы, в обоих легких, желудке, двенадцатиперстной и прямой кишке. Авторы, учитывая наличие в инфильтратах мономорфных лимфоидных клеток с большим ядром, толстой ядерной мембраной, 2-3 ядрышками, дисперсным хроматином и богатой РНК цитоплазмой, верифицировали опухоль как иммунобластическую саркому.

Доказано, что злокачественные опухоли у детей вызывают неспецифическую акцентальную инволюцию вилочковой железы. В отличие от взрослых степень инволюции зависит не только от вида и гистогенеза злокачественного новообразования, но и от периода онтогенеза опухоленосителя (пре- и постнатальный период - С. Калинин, 1979). Акцентальная инволюция вилочковой железы, в свою очередь, по мере прогрессирования заболевания усугубляет вторичные метаболические нарушения. Применение специального противоопухолевого лечения не вызывает качественно новых изменений в вилочковой железе и усугубляет акцентальную инволюцию (В.С. Калинин, 1979). Прогрессирование иммуно-депрессии, обусловленной опухолевым ростом, может проявляться в виде выраженных вторичных изменений, когда применение специального лечения становится невозможным.

Сотрудником нашей клиники С.В.Дзасоховым (1978) предложена коррекция иммунной недостаточности. Способ коррекции иммунитета связан с трансплантацией вилочковой железы. Методика этого способа подробно описана ранее (Л.А. Дурнов, С.В.Дзасохов, АИ.Рябов, 1981). Среди оперированных были дети в возрасте до 1 года.

Трансплантация тимуса позволяла восстановить показатели Т-системы иммунитета до возрастной нормы через 2-3 недели после проведения пересадки тимуса. Так, 2 детям с нефробластомой трансплантация тимуса проведена в качестве завершающего этапа лечения. Длительность стабилизации показателей Т-системы иммунитета составила 6 и 7 месяцев, что совпало со сроками наблюдения.

5. Спонтанная ремиссия некоторых опухолей у детей. Мы подробно остановимся на этом феномене в главе "Нейробластома". Следует, однако, отметить, что нейробластома является опухолью, при которой намного чаще, чем при других злокачественных новообразованиях, происходит спонтанная регрессия. П.Конрад и Д.Эртл (1981) считают регрессию нейробластомы "потрясающим примером" контроля защитных сил организма и указывают, что наблюдается не только полная спонтанная ремиссия и переход опухоли из злокачественной нейробластомы в доброкачественную ганглионеврому, но что особенно важно (и это следует подчеркнуть), на вскрытиях нейробластома *in situ* обнаруживают в 200 раз чаще, чем ее клинические проявления. Мы наблюдали спонтанную регрессию нейробластомы у несколько детей (что было доказано гистологически). В 1977 г. состоялась первая конференция, посвященная изучению спонтанной регрессии злокачественных опухолей. Участники конференции считают, что из нескольких сотен наблюдений спонтанной регрессии опухолей, опубликованных за 1900-1974 г.г., достоверно лишь 176. Была подчеркнута трудность установления достоверности факта спонтанной регрессии. У 99 из 176 больных, т.е. в 60% наблюдений, спонтанная регрессия была при 4 видах опухолей: опухоли почки (у 31) нейробластомы (у 29), злокачественной меланомы (у 19), хориокарциномы (у 20), что, по мнению участников конференции, в определенной степени подтверждает иммунологический характер спонтанной регрессии. Другими возможными причинами спонтанной регрессии злокачественных опухолей названы: реакция организма на

операционную травму, гормональные факторы, инфекция и др. Однако механизм спонтанной регрессии, которая, видимо, случается чаще, чем описано в литературе, до сих пор неясен. Особо отмечен факт 17% спонтанных регрессий нейробластом у детей, что по мнению конференции указывает на их необычные свойства. F. Loury (1974) считает, что у детей раннего возраста (моложе 1-2 лет) чаще происходит спонтанная регрессия опухолей (нейробластомы, опухоли Вильмса, лимфомы Беркитта), чем в старшем возрасте или у взрослых людей. В связи с этим прогноз для многих опухолей у детей младшего возраста лучше, чем в старшем возрасте. Автор объясняет этот факт пассивным иммунитетом против рака у детей.

6. Трансплацентарный бластомогенез. Доказательств передачи злокачественной опухоли больной матери ребенку очень немного. R. Wells (1940) опубликовал в своем обзоре 4 наблюдения доказанной внутриутробной передачи злокачественной опухоли от матери плоду: в 1 - рак легкого, в 1 - лимфосаркома и в 2 - меланомы (ткань одной из меланом была обнаружена в плаценте). R. Dargeon и соавт. (1950) сообщают о 3 наблюдениях опухолей печени у плода. Матери этих детей во время беременности были поражены злокачественной опухолью: 2 - меланомой, 1 - лимфосаркомой. M. Priezel и соавт. (1926) описали случай врожденного лимфогранулематоза (мать ребенка во время беременности страдала этим заболеванием). G. Horher (1960), сообщая о метастазах в плаценту рака яичника с рождением нормального ребенка, отметил, что из 11 случаев, известных ему в литературе, только в одном наблюдалась передача опухоли плоду. E. Potter (1970) в литературе за 100 лет (1866-1966) нашёл всего 26 описаний передачи опухоли от матери плоду (в то время, как рак у беременных с последующими родами встречается довольно часто - примерно 1:1000) (Rothman L. et al., 1973). L. Rothman и соавт. (1973) указывают, что поражение плаценты злокачественной опухолью описывается значительно чаще, чем поражение плода. Крайнюю редкость метастазирования опухоли через плаценту объясняют бытующим представлением о надежной защите плода плацентарным барьером, но в последние десятилетия клиническими данными доказано, что это мнение неверно. В. И. Бодяжина (1969) указывает, ссылаясь на клинические и экспериментальные данные, что через плаценту проникают почти все вещества, применяемые в акушерской практике. В связи с известным всем фактом: развитием тяжелейших уродств плода в результате применения беременными

снотворного препарата талидомида, - пересмотрены многие представления о плацентарном барьере. Wilson (1972) выделяет лекарственные препараты, имеющие выраженные тератогенные действия (а также обладающие потенциальным тератогенным эффектом). В связи с изложенным представляет огромный интерес изучение трансплацентарного blastomogenesis.

Опыты по изучению трансплацентарного blastomogenesis; проводились давно. В эксперименте была доказана проходимость плаценты стронцием (^{90}Sr), который вызывал остеосаркомы у родившихся крысят при парентеральном питании матери (Finkel S., 1947). Доказан трансплацентарный канцерогенный эффект уретана (R.Larsen, 1947), радиоактивного йода (D.Gestem, 1954). G.Pielsticker и соавт. (1967) вводили крысам подкожно на 15- 21-ый день после зачатия диэтилнитрозамин. У потомства были обнаружены мезенхимальные опухоли почек, напоминающие нефробластому. Подобные сообщения приводит и C.Jobst (1967). О трансплацентарной индукции опухолей у крыс сообщили M.Spatz, J.Laqueur (1967). Они скармливали беременным крысам муку из цикад, содержащую 3% циказина. Почти у 20% родившихся крысят развились опухоли, чаще всего опухоли возникали в тонкой кишке, мозге, а также в мышцах конечностей, матке, почках, толстой кишке и легких.

Особенно большой интерес к трансплацентарному blastomogenesis стал проявляться в последнее время. Среди многих работ выделяются работы Н.П.Напалкова (1971, 1975, 1981) и Л.М.Шабада (1975). Работами Н.П.Напалкова и соавт. (1972), В.А.Александрова и соавт. (1969), M.Druckrey (1973) показано, что эффект трансплацентарного воздействия различных канцерогенов зависит от стадии эмбриогенеза и органогенеза и что трансплацентарное воздействие даже слабобластогенного вещества в дозах, недостаточных для развития опухолей в постнатальном периоде, может усилить реализацию эффекта и последующего воздействия других blastogenic агентов (Н.П.Напалков, 1971). В 1981 г. Н.П.Напалков и соавт. сообщили, что у щенков собак, которым ввели на 53-й или 50-й день беременности N-нитрозозтилмочевину, у одного щенка, погибшего через 226 дней, в правом полушарии мозга обнаружена гемангиобластома, у одного - опухоль, сходная с нефробластомой человека, и у одного - аденома щитовидной железы. Матери этих собак прожили 9 лет, и опухоли у них не обнаружены.

L.Tomatis (1979) в большом обзоре приводит список канцерогенов, вызывающих опухоль трансплацентарно. Автор указал на увеличение частоты опухолей в 1-й, 2-ой и 3-й генерациях после введения производных нитрозомочевины на 16-18-й день беременности.

В.С.Турусов и соавт. (1980) описывают две опухоли почки, полученные у крыс, которым трансплацентарно вводили производные нитрозаминов. Получена нефробластома, соответствующая таковой у человека. Гистологическое и гистохимическое изучение опухолей показало, что в них присутствует эпителиальный компонент в виде предшествующих канальцев почки; эти канальцы резко отличаются от примитивных структур эмбриональных почек крыс.

J.Wechsler и соавт. (1979) также вводили мышам этилнитрозомочевину. Авторы отметили, что у новорожденных мышат часто возникали опухоли головного мозга (напоминавшие медуллобластомы у детей), но не возникали нейробластомы.

D.Neubert, изучая трансплацентарный blastomagenesis, пытался выяснить связь между тератогенностью и канцерогенностью. Автор считает, что тератогенный эффект может быть вызван не только мутацией, но и функциональными изменениями генома плода, влияющими на процесс дифференциации, а также изменениями в материнском организме. В связи с этим многие тератогены не являются канцерогенными, но и не все канцерогены и мутагены тератогенны. Тератогенное и трансплацентарное воздействие проявляется при введении веществ в различные периоды беременности и, видимо, обусловлены различными механизмами. Однако, как предполагает автор, эпидемиологические данные позволяют предположить, что у человека органы с пороками развития более чувствительны к действию канцерогенов, чем нормальные. F.Olisdriksi (1980) полагает, что канцерогенез, тератогенез и мутагенез связаны между собой, однако связи между ними сложны и противоречивы. Большинство канцерогенных веществ являются мутагенными и часть из них, но не все, обладают тератогенными свойствами. J.Nemtiniki и соавт. (1980), анализируя частоту опухолей у детей, уродств и спонтанных аборт в Финляндии, в зависимости от контакта родителей с возможными канцерогенными и мутагенными факторами, указывает, что наиболее высок риск заболевания опухолями у детей, чьи матери работают в пищевой промышленности и сельском хозяйстве, а

отцы - водителями машин, заправляемых жидким топливом и занятых в сельском хозяйстве.

О. Taylor и соавт. (1980) отмечают, что фенитоин вызывает у человека трансплацентарный бластомогенез, но может быть причиной и трансплацентарного канцерогенеза. Авторы приводят наблюдение, в котором женщина 23 лет принимала с детства в течение 11 лет противосудорожные препараты для лечения малой хореи, а также неизвестное количество карбазепина ежедневно. Прием лекарств прекращен лишь на 2-м месяце беременности. Через 39 недель родился ребенок с массой тела 2400 г, узкой переносицей, гилоплазией верхней челюсти, с низко расположенными, ненормальной формы, ушами, укороченной глазной щелью и дефектом межжелудочковой перегородки сердца. В возрасте 6 месяцев у ребенка была обнаружена экстраренальная опухоль Вилмса (в мошонке, возникшая из левого семенного канатика). Опухоль удалена, проведено лекарственное и лучевое лечение. В течение года рецидива и метастазов не отмечено, однако физическое и умственное развитие ребенка остались низкими.

М. Ehrenbard, G. Chaganti (1981) анализируют 4 наблюдения, в которых матери во время беременности принимали антиконвульсивные препараты, а впоследствии у их детей возникли опухоли. Авторы приводят собственное наблюдение больного ребенка, мать которого во время беременности и в течение предшествующих ей нескольких лет принимала эти препараты (фенитоин, пирамидон и диазепам). У ребенка отмечены гидатоиновый синдром (умеренная задержка развития, двигательные нарушения, маленькая голова и уши, увеличение расстояния между глазами, высокое изогнутое небо) и нейробластома. Авторы указывают также, что в США за 1973-1976. г.г. нейробластома диагностирована у новорожденных в 2,8 раза чаще ретинобластомы. Она встречается с частотой 1 на 7100 рождений, а гидатионовый синдром и нейробластома возникли у плода на фоне применения антиконвульсивных препаратов.

Л.М. Шабад и соавт. (1975) указывают на резкое превышение воздействия канцерогенов при трансплацентарном введении. Druckrey (1967) считает, что чувствительность эмбриональных тканей в 100 раз выше, чем тканей взрослого. Указывается, что некоторые канцерогены проявляют себя лишь при

трансплацентарном введении. А.В.Ясонов (1977) подчеркивает, что некоторые вещества эндогенного происхождения, которые образуются в организме беременной, могут быть скрытыми, потенциальными канцерогенами, которые, не вызывая злокачественных опухолей у матери, оказываются канцерогенными для плода.

Некоторые авторы сообщают о трансплацентарном действии табака. М.Nentel и соавт. (1971), обработав большой статистический материал, указали, что у некурящих во время беременностей матерей заболеваемость опухолями детей в возрасте до 1 года составила 10,4%, у курящих - 17,5%, у куривших меньше одной пачки - 13,1%, у куривших больше пачки в день - 30%. Nentel и соавт. (1980) опросили 5000 женщин на Гавайях (разной расы) о частоте курения и сопоставили эти данные с возникновением злокачественных опухолей у потомства. Они считают, что полученные ими данные подтверждают гипотезу о трансплацентарном действии канцерогенов, попадающих в организм матери при курении. Эти клинические наблюдения подтверждаются экспериментальными данными (Н.Николов, 1974). Некоторые сообщения указывают на то, что прием алкоголя во время беременности может привести к рождению детей не только с врожденными пороками, но и с опухолями. Так, J.Khan и соавт. (1979) приводят наблюдение над мальчиком, родившимся с алкогольным синдромом: характерное дисморфное лицо, отставание в психомоторном развитии, сморщенные кисти рук, пороки развития и дисплазия почек. Мать ребенка во время беременности принимала спиртные напитки и наркотики. В возрасте 7 месяцев мальчику была пересажена трупная почка, а в 27 месяцев диагностирована гепатобластома. Через 11 дней после удаления опухоли ребенок погиб.

В.А.Квитницкая, Т.С.Колесниченко (1970), Р.Тагуап, Н.Кемпу (1969) установили, что трансплацентарной активностью обладают некоторые препараты, применяемые в сельском хозяйстве (ДДТ и цинеб-пестициды). Подобные случаи отмечены и в наших наблюдениях (Ясонов А.В., 1977). Наконец, "трагический эксперимент" был поставлен жизнью. В США за период с 1966 по 1973 г. было зарегистрировано 170 случаев возникновения рака влагалища у девочек и девушек (15-20 лет), матери которых принимали во время беременности синтетические препараты -

стильбэстрол, диэтилстильбэстрол (Herbst M. et al., 1971; TaffP. et al., 1974).

Вместе с тем необходимо помнить, что плацента, являясь частью системы мать - плацента - плод, обладает возможностью инактивации ряда веществ. Проницаемость плацентарного барьера зависит от ряда факторов, куда входят функционально-морфологические особенности плаценты, состояние организма матери и плода (А.И.Брусиловский, 1976). ААЛогинов (1966), А.И.Брусшювский (1976), указывая на сложные взаимоотношения материнского организма и плода, напоминают, что состояние материнского организма во многом определяет полноценность плацентарного барьера.

7. Патология беременности и опухоль у ребенка. Ряд исследователей связывают некоторые патологические моменты беременности с возникновением опухолей у детей. Общеизвестно, что заболевание краснухой на 1-м месяце беременности дает впоследствии различные пороки в 83,2% наблюдений (на 4-м месяце - до 61,1%, а в последующие - в среднем в 22,8%) (Swan, 1951). При изучении анамнеза беременных женщин, которые впоследствии родили детей со злокачественными опухолями, выяснилось, что большинство из них во время беременности переносили различные инфекции (нередко грипп), в том числе и краснуху. В наших наблюдениях у детей со злокачественными опухолями в возрасте до 1 года только у 16% их матерей во время беременности не отмечено видимой патологии.

Так как одни и те же факторы могут привести и к порокам развития и к возникновению опухолей, изучают патологию беременности, приводящую и к опухолям и к порокам. Кир (1966) к этим факторам относит гштокаьяциемию, гиповитаминоз Д и их сочетание; гипоксию у матери во время беременности, дисфункцию ферментных систем, нарушение обмена гликогена и альбуминов, различные аномалии хромосом. К крайне вредным факторам авторы относят влияние кислородного голодания на состояние плода (В.И.Бсдяжика, 3963; А.П.Кирющенко, 1978). А.И.Кирющенко (1978), анализируя многочисленную литературу и свои собственные наблюдения, указывает, что тяжело и длительно протекающие экстрагенитальные заболевания, токсикозы беременных оказывают неблагоприятное влияние на анте- и постнатальное развитие. Это приводит к самопроизвольным абортam, аномалиям развития, частоте

внутриутробной гипоксии, высокой перинатальной заболеваемости и смертности.

8. Облучение во время беременности и опухоль у плода. Большие статистические исследования, проведенные некоторыми авторами (L.Hempellmann, 1960; A.Stewart, G.Kheale, 1968) указывают, что риск возникновения опухолей у детей становится более высоким, если мать во время беременности проходила рентгенологическое обследование. Эти же авторы указывают, что риск тем более высок, чем чаще проводилось это обследование. Приведенные данные подтверждают G.Lenardzzi и соавт. (1968), H.Newcombe (1971), J.Horfold (1975) и др. А.Стивенсон и Б.Дэвисон (1972) предполагают, что на каждый 1 ряд облучения риск возникновения лейкоза у ребенка облученной женщины увеличивается в 2 раза по сравнению со "спонтанным". J.Nomura (1979) описывает опыты, в которых при облучении родительских ооцитов у потомства развивались опухоли легких экспоненциально с возрастанием дозы облучения. Уменьшение опухолеобразования не отмечалось при облучении дробными дозами в постмейотической стадии, но резко снижалось при облучении сперматогоний и зрелых ооцитов. Постмейотические стадии были в 2-3 раза более чувствительны к острому воздействию (аналогичные результаты получены при воздействии уретаном). Автор отмечает, что мутации, индуцированные в зародышевых клетках, могут передаваться в следующие генерации, а фактор, усиливающий рост опухоли, является доминантным.

9. Возраст матери. Имеется достаточно работ, указывающих на связь возраста матери с возникновением у ребенка опухоли. В наших наблюдениях это доказано А.И.Рябовым (1970) и А.В.Ясоновым (1970). В наблюдениях за детьми со злокачественными опухолями установлено, что в 62% случаев матери этих детей в момент беременности были старше 30 лет.

W.Lyster (1973) объясняет (на примере США) снижение заболеваемости детей злокачественными опухолями тем фактом, что больше женщин стало рожать в возрасте до 30 лет. D.Witshi (1952) провел опыты с лягушачьей икрой и доказал несомненную роль перезревания половых клеток как в тератогенезе, так и в онкогенезе (Ю.В.Гулькевич, Т.С.Рабцевич, 1964). Эти опыты указывают на то, что перезревание может вести к неспособности клеток эмбриона к дифференцировке, в результате чего может возникнуть опухоль. Указывается также (Л.М.Шабад, 1981), что определенную роль играет и возраст отца.

Глава четвертая. МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Среди опухолевых заболеваний человека в целом новообразования у детей обладают рядом клинικο-морфологических особенностей, которые в значительной степени отличают их от данного вида патологии у взрослых. Причины подобных отличий, безусловно, связаны с анатомо-физиологическим своеобразием периода детства, а также тесно переплетаются и нередко обусловлены патологией перинатального периода.

Опухоли у детей редки. Так, злокачественные новообразования у взрослых составляют 666,5 на 100.000 населения, в то время как у детей только 15,6 на 100000 (цит. по Т.Е.Ивановской, 1981). Однако в структуре причин смертности детского населения, после значительного снижения инфекционных заболеваний, смертность от злокачественных новообразований вот уже многие годы стоит на 2-м месте.

Из-за редкости данного вида патологии обособление детской онкологии практически стало возможным только благодаря организации специализированных детских отделений при онкологических центрах, путем создания канцер-регистров в пределах крупных городов, стран, отдельных регионов. Большую роль в становлении детской онкологии сыграли эпидемиологические исследования.

Анализ литературы, отражающей результаты работы отдельных центров по детской онкологии, свидетельствует о том, что к настоящему времени определен перечень опухолевых заболеваний, наиболее часто встречающийся у человека в возрасте от 0 до 15 лет, получен большой клинический опыт по методам обследования больных, разработаны оптимальные схемы противоопухолевой терапии и уже получены значительные успехи в лечении злокачественных новообразований, особенно острых лейкозов, опухоли Вилмса, нейробластомы и лимфогранулематоза. Накоплен также опыт по патологоанатомической диагностике опухолевых процессов у детей. При этом следует отметить, что

дальнейший прогресс детской клинической онкологии в немалой степени связан с развитием и совершенствованием морфологической диагностики, являющейся ведущим диагностическим методом в онкологии. Максимально раннее клиническое выявление заболевания и правильная прижизненная морфологическая трактовка его лежат в основе успешного лечения опухолевого заболевания и нередко его полного излечения, особенно у детей.

Однако хорошо известно, что морфологическая диагностика опухолей у детей трудна и специфична. Это мнение бытует не только среди патологоанатомов общего профиля, но и среди патологоанатомов-педиатров и объясняется, с одной стороны, редкостью данного вида патологии, с другой, - целым рядом клинико-морфологических особенностей опухолевых процессов у детей. Четкое представление об этих особенностях могут оказать существенную помощь патологоанатому в правильной интерпретации морфологических данных. В связи с этим прежде, чем перейти к анализу морфологии основных опухолевых процессов у детей, кратко остановимся на некоторых общих моментах, которые характеризуют своеобразие опухолей человека в возрасте от 8 до 15 лет.

В отличие от взрослых большинство новообразований у детей представлено доброкачественными опухолями и опухолеподобными процессами (от 83 до 93% по данным различных авторов). Примерно 50% от общего числа опухолей и опухолеподобных процессов носят дезонтогенетический характер. Подтверждением этому служат высокая частота врожденных новообразований, сочетание опухолей с пороками развития, хромосомные аномалии.

Особую группу дезонтогенетических опухолей у детей составляют так называемые эмбриональные опухоли, чрезвычайно редко встречающиеся у взрослых (главным образом молодого возраста). Это нейробластома, нефробластома (опухоль Вилмса), гепатобластома, ретинобластома, медуллобластома, эмбриональная рабдомиосаркома. В литературе существует описание пока единичных случаев панкреатобластомы и пневмобластомы. Эти опухоли объединены в группу эмбриональных из-за сходства их строения с незрелыми фетальными органами и тканями на разных стадиях их дифференцировки и роста. Несмотря на то, что среди новообразований у детей эмбриональные опухоли занимают одно

из первых мест, на сегодняшний день еще не решены многие вопросы их морфологии, нет единого представления об их гистогенезе и, что особенно важно, не выработано четких представлений о морфологических критериях их злокачественности. Не исключено, что многие из вышеперечисленных вопросов могут быть успешно решены с привлечением данных эмбриологии.

Одним из существенных отличий опухолей детского возраста является чрезвычайно малый процент среди них злокачественных опухолей эпителиальной природы. По данным различных авторов, раки у детей встречаются у 0,8-2% больных, и, что особенно характерно, - это раки, главным образом, эндокринных органов (раки щитовидной железы и коры надпочечников).

Раки слизистых оболочек, кожи, (эпителия, соприкасающегося с внешней средой), составляющие основную массу опухолевых заболеваний взрослых, у детей встречаются крайне редко. Существенные закономерности выявлены между возрастом и характером возникающих опухолевых заболеваний в пределах такого непродолжительного периода времени как первые 15 лет жизни человека. Так, по данным Т.Е.Ивановской (1981), а также Jones и Campbell (1976) 46% всех опухолевых процессов возникали на первые 4 года жизни ребенка, а в последующие два 4-х летия - только в 29% и 25% соответственно.

В зависимости от возраста у детей варьирует не только частота опухолевых заболеваний, но и преобладание тех или иных морфологических вариантов. Так, если взять весь период детства в целом, то для него характерны высокая частота острых лейкозов (35%), затем идут опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и глаза (25%), лимфомы 11%, нейробластома 7%, нефробластома 6%, опухоли мягких тканей 6%, опухоли костей 4%, прочие - 6%.

При анализе же распределения отдельных нозологических форм в различных возрастных группах, проведенном Jones и Campbell (1976) оказалось, что 84% всех нейробластом и 81% нефробластом встречается в возрасте до 4-х лет. Тогда же диагностируется 44% всех острых лейкозов, 40% опухолей мягких тканей, 44% опухолей ЦНС и глаза. К 10-летнему возрасту частота вышеперечисленных заболеваний снижается. На период 10-14 лет приходится 68% всех опухолей костей и 42% злокачественных лимфом. Из небольшого количества злокачественных эпите-

лиальных опухолей основная масса их также диагностируется у детей 10-14 лет.

Возникновение большинства опухолевых процессов в первые годы жизни, преобладание среди них новообразований органов и тканей, не соприкасающихся с внешней средой, высокая частота так называемых эмбриональных опухолей, диагностируемых преимущественно в первые 4-5 лет жизни, сочетание опухолевых процессов с пороками развития, синдромом первичной иммунологической недостаточности, врожденными аномалиями хромосом, - все это свидетельствует о тесной связи формирования опухолевого процесса у детей с пренатальным периодом.

Перечисленные особенности опухолевых процессов у детей, наряду с другими, всегда выдвигались как основание для создания специальной гистологической классификации опухолей детского возраста. В ВОЗ была создана комиссия по разработке подобной классификации. Однако работа этой комиссии до настоящего времени не увенчалась успехом. Отсутствие подобной классификации при небольшом количестве справочной литературы по морфологии опухолевых процессов у детей безусловно создает трудности в повседневной работе патологоанатомов.

Опыт работы по морфологической диагностике опухолей у детей показывает, что существующие международные гистологические классификации опухолей человека, издаваемые ВОЗ, могут быть полностью применимы к диагностике данной патологии у детей (Н.А.Краевский, Н.Н.Покровская, 1984). Тем более, что как свидетельствуют данные литературы и наш опыт, в повседневной диагностической работе патологоанатома пользуются общими морфологическими критериями для диагностики подавляющего большинства опухолевых процессов как у детей, так и у взрослых.

В классификациях ВОЗ в полном объеме представлены все опухоли, опухолеподобные и пограничные процессы фиброзной соединительной ткани, опухолеподобные пороки развития сосудистой ткани, так часто встречающиеся у детей и нередко только у детей (рецидивирующая фиброма пальцев ног, фиброзная гамартома младенца и др.). Следует отметить, что так как в основу гистологических классификаций ВОЗ положен органотканевый принцип, в них было легко распределить

рабдомиосаркомы, лимфо- и гемангиомы "не мягкотканного" происхождения, а также экстрагонадные зрелые и незрелые тератомы, что в свою очередь дало возможность проследить частоту локализации этих опухолей в различных органах и тканях у детей. В классификациях ВОЗ также отражена одна из главных особенностей новообразований детского возраста - наличие среди них эмбриональных опухолей: нефробластомы, нейробластомы, эмбриональной рабдомиосаркомы, гепатобластомы, ретинобластомы, медуллобластомы. Анализ материала биопсий с использованием гистологических классификаций ВОЗ позволил нам получить представление о вариантах наиболее часто встречающихся опухолей у детей, поступающих в специализированное онкологическое учреждение, об их гистогенезе и количественном соотношении нозологических форм.

Само собой разумеется, что цифровые данные, полученные от анализа материала специализированного учреждения не будут отражать истинное распространение опухолей в популяции вообще и у детей в частности. В качестве иллюстрации можно указать на значительное преобладание, например, в нашем материале злокачественных опухолей у детей, тогда как в действительности у них превалирует доброкачественные новообразования.

Несмотря на очевидность искусственного подбора опухолевых форм, онкоонкологический профиль специализированного учреждения говорит о многом, когда речь идет о характеристике новообразований детского возраста.

В период с 1976-80 г.г. в Отделе патологической анатомии опухолей человека РОНЦ было просмотрено 4699 биопсий от детей в возрасте от 16 дней до 15 лет.

Для детального анализа было отобрано 1844 наблюдения, в которых морфологическое исследование явилось основанием для постановки клинического диагноза новообразования (первичные биопсии, операционный материал).

В таблице 1 дана первичная органная и тканевая локализация опухолей с подразделением их на доброкачественные и злокачественные.

Отсутствие весьма нередких у детей опухолей ЦНС объясняется тем, что в РОНЦ нет соответствующего клинического отделения.

Таблица 1
Опухоли и опухолеподобные процессы у детей

Опухоли	Число наблюдений	Злокачественные опухоли	Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы
Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани	506	500	6
Опухоли мягкой ткани	452	264	188
Опухоли кожи	196	35	161
Опухоли почек	178	176	2
Опухоли костей	124	93	31
Опухоли яичников	54	39	15
Опухоли яичек	45	35	10
Опухоли щитовидной железы	44	34	10
Опухоли тонкой и толстой кишок	40	28	12
Опухоли глаза	29	29	0
Опухоли орбиты	26	26	0
Опухоли верхних дыхательных путей	27	24	3
Опухоли печени	23	19	4
Опухоли женских половых органов	22	15	7
Опухоли слюнных желез	18	7	11
Опухоли молочной железы	14	0	14
Опухоли мочевого пузыря	9	9	0
Опухоли желудка	6	4	2
Опухоли легких	6	2	4
Опухоли коры надпочечника	12	10	2
Опухоли полости рта	5	3	2
Одонтогенные опухоли	2	0	2
Опухоли тимуса	2	0	2
Кисты шеи	2	0	2
Всего:	1842	1352	490

Все биопсии были распределены в соответствующие разделы классификаций. Основная масса опухолей у детей была представлена новообразованиями 5-ти локализаций: опухоли лимфоидной и кроветворной ткани (506), мягких тканей (425), кожи (192), почек

(178) и костей (124). Всего 1452 наблюдения из 1844 (78,7%). На долю остальных 392 наблюдений приходится 18 различных локализаций. Упомянутый материал не дает представления об истинном распространении и распределении опухолей у детей, но все-таки преобладание у детей новообразований 5-ти локализаций, перечисленных выше, можно считать характерным для данного возрастного периода. В анализируемом материале преобладали хпокачественные опухоли - 1352 наблюдения, что составляет 73,4%. На долю доброкачественных процессов пришлось только 492 наблюдения (26,6%).

Остановимся несколько подробнее на характеристике преобладающих форм злокачественных опухолей.

Таблица 2

Злокачественные опухоли у детей

Злокачественные опухоли	Число биопсий
Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани	522
Эмбриональные опухоли	459
Саркомы мягких тканей	104
Опухоли костей	93
Герминогенные опухоли	61
Пигментобразующие опухоли	34
Опухоли эпителиальной природы	75
Всего:	1352

В таблице 2 встретившиеся злокачественные новообразования распределены на 7 основных групп с учетом их тканевой принадлежности и гистогенеза. И при таком распределении наиболее многочисленной была группа опухолей, связанных с лимфоидной тканью - 522 наблюдения (38,5%). На втором месте - т.н. эмбриональные опухоли - 459 наблюдений (33,8%). Затем саркомы мягких тканей - 104 наблюдения (7,6%). Далее опухоли скелета - 93 наблюдения (6,1%). Так называемые герминогенные опухоли диагностированы у 61 ребенка (4,5%). Злокачественные

опухоли эпителиальной природы были обнаружены у 75 детей (5,5%).

Заслуживает внимания состав опухолей, исходящих из лимфоидной и кроветворной ткани (таблица 3). Так, в материале детской клиники РОНЦ резко преобладает лимфогранулематоз - 344 наблюдения (65,9%), далее лимфосаркома - 140 наблюдений (26,5%). Злокачественный гистиоцитоз отмечен у 19 (3,6%) детей и болезнь Леттерера-Сиве у 15 детей (2,8%). Подобное распределение злокачественных вариантов лимфом в известной мере типично для детского возраста.

Таблица 3

**Злокачественные опухоли кроветворной
и лимфоидной ткани**

Нозологическая форма	Число биопсий
Лимфогранулематоз	344
Лимфосаркома	140
Злокачественный гистиоцитоз	19
Болезнь Леттерера-Сиве	15
Ретикулосаркома	1
Лимфома Беркитта	1
Неклассифицированная злокачественная лимфома	2
Всего:	522

Критерием для постановки диагноза лимфогранулематоза у детей, также как и у взрослых, является наличие типичных "диагностических" клеток Березовского-Штернберга-Рид. У детей также различают 4 варианта лимфогранулематоза: лимфогистиоцитарный, смешанно-клеточный, вариант с нодулярным характером склероза, вариант с подавлением лимфоидной ткани в 2-х подвариантах (за счет диффузного фиброза и так называемый ретикулярный вариант или саркома Ходжкина). Если взять группу детей в целом, то наиболее часто встречается смешанно-клеточный вариант, затем вариант с нодулярным склерозом, затем

лимфогистиоцитарный и наиболее редко - вариант с лимфоидным истощением. При анализе же распределения вариантов по полу и возрасту оказалось, что смешанно-клеточный вариант наиболее часто встречается у мальчиков до 8-10 лет, а нодулярный склероз - у девочек 10-15 лет.

Как показывает наш опыт работы, у детей чаще, чем у взрослых, можно наблюдать лимфогранулематоз с частичным поражением узла. При этом первые морфологические признаки заболевания в виде немногочисленных клеток Ходжкина и единичных клеток Березовского-Штернберга-Рид появляются, как правило, на фоне выраженных явлений гиперплазии лимфоидной ткани за счет увеличения числа фолликулов со светлыми центрами размножения, т.е. на фоне фолликулярной гиперплазии. Очаги лимфогранулематозной ткани располагаются в межфолликулярной ткани (паракортикальная зона), в которой также видны признаки гиперплазии. Поэтому во всех случаях так называемой фолликулярной гиперплазии лимфатических узлов неясной этиологии анализ клеточного состава межфолликулярных пространств требует особого внимания. Здесь уместно будет отметить, что морфологическая оценка изменений в лимфатических узлах у детей с подозрением на системный опухолевый процесс представляет определенные трудности, связанные с проведением дифференциального диагноза между опухолевым процессом, реактивными изменениями, лимфаденитами. Из лимфаденитов наибольшие трудности в проведении дифференциального диагноза представляют поствакцинальные и вирусные лимфадениты. Не имея возможности детально останавливаться на этой проблеме можем лишь отметить, что существенную помощь в постановке верного диагноза по удаленному узлу патологоанатому окажут хорошо приготовленные препараты и очень тесный контакт с клиницистами. Пожалуй ни при одном другом опухолевом процессе у детей патологоанатому для интерпретации морфологических данных не бывают так нужны сведения из анамнеза жизни ребенка вплоть с момента рождения, а также данные о перенесенных заболеваниях, проведенном когда-либо лечении, наличии аллергических заболеваний и их форме, сведения о проделанных прививках, наличии или отсутствии реакции на них, имеющемся у ребенка тесном контакте с животными и др.

Лимфосаркома у детей встречается, главным образом, в виде лимфобластного варианта из микро- и макролимфобластов,

а также в виде иммунобластной лимфосаркомы. Преобладают саркомы из микролимфобластов, которые нередко ошибочно расцениваются патологоанатомами как пролимфоцитарный вариант. Пролимфоцитарные лимфосаркомы у детей не описаны.

Большой интерес представляет группа эмбриональных опухолей (таблица 4). Всего они составляют 459 наблюдений. В данную группу принято относить те опухоли, возникновение которых в достаточной степени очевидно связано с эмбриональными тканями и в их структуре улавливаются черты сходства с органами или тканями в различные периоды эмбрионального развития. На нашем материале преобладающей формой была нефробластома - 176 наблюдений (38,8%). Далее эмбриональная рабдомиосаркома - 135 наблюдений (29,4%); эмбриональная рабдомиосаркома отличалась большим разнообразием локализаций. Так, из общего числа наблюдений (135) только в 70 опухоль располагалась собственно в мягких тканях. У 65 детей первичный узел локализовался в различных органах и областях: в орбите - 18, во влагалище - 18, в среднем ухе - 3 и в полости рта - 3. Вероятно, такое разнообразие в расположении первичного узла при данном виде саркомы является особенностью детского возраста. В 107 наблюдениях диагностирована нейробластома, в 28 - ретинобластома и в 13 - гепатобластома.

Таблица 4

Эмбриональные опухоли

Нозологическая форма	Число биопсий
Нефробластома	176
Эмбриональная рабдомиосаркома	135
Нейробластома	107
Ретинобластома	28
Гепатобластома	13
Всего:	459

Саркомы мягких тканей, аналогичные саркомам взрослых, обнаружены в 104 случаях. Из них 36 отнесены к синовиальным саркомам, 25 - к липосаркомам, 17 - к лейомиосаркомам и 17 - к ангиогенным. В 7 наблюдениях диагностирована злокачественная шваннома и в 2-х - злокачественная мезенхимомы.

Значительную группу из 93 наблюдений составили злокачественные опухоли костей, среди которых преобладали остеогенная саркома (56) и саркома Юинга (30). Хондросаркома зарегистрирована только у 5 больных, у 1 - ретикулосаркома кости и у 1 - гемангиоперицитома. Подобный состав злокачественных опухолей скелета также типичен для детского возраста.

В группы злокачественных герминогенных опухолей мы включили опухоли яичника и яичка (эмбриональная карцинома, незрелая тератома и т.д.), а также их внегонадные формы (средостение, пресакральная область, забрюшинное пространство). Следует отметить, что на нашем материале среди относительно небольшого общего числа опухолей яичек (45) и яичников (54) выражено преобладали злокачественные опухоли именно герминогенной природы, что полностью согласуется с данными литературы.

Меланомы диагностированы у 34 детей, что составило 2,5% от общего числа злокачественных новообразований. Меланомы у детей по строению аналогичны таковым у взрослых. Возникают они в любом возрасте, но, как правило, у детей старше 10 лет. Очень высок процент меланом у детей моложе 10 лет, если у них имеется гигантский пигментный невус. Голубые невусы у детей могут давать метастазы в регионарные лимфоузлы иногда через много лет после их удаления (Helwig, 1976).

Злокачественные эпителиальные опухоли у детей (рак) встретились в 75 случаях (таблица 5). На нашем материале, и это одна из его особенностей, рак составил 5,5% среди злокачественных опухолей и 4,07% среди всей группы разбираемых новообразований. Среди наших наблюдений на первом месте - рак щитовидной железы (34-45,3%) и на втором - рак коры надпочечников (16-20%). На злокачественные эпителиальные опухоли других локализаций приходится единичные наблюдения.

Если больной ребенок выходец из области, эндемичной по заболеваниям щитовидной железы, в плане дифференциального

диагноза с аденокарциномой щитовидной железы нужно всегда иметь в виду врожденный диффузный зоб с явлениями гипотиреоза.

Таблица 5

Злокачественные опухоли эпителиальной природы

Нозологическая форма	Число биопсий
Рак щитовидной железы	34
Рак коры надпочечников	16
Аденокарцинома слюнной железы	7
Аденокарцинома толстой кишки	6
Папиллярный рак яичника	5
Недифференцированный рак назофарингеального типа	4
Гепатоцеллюлярный рак	3
Аденокарцинома желудка	2
Аденокарцинома маточной трубы	1
Мезонефральный рак шейки матки	1
Всего:	79

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы.

Мы уже указывали, что группа больных с доброкачественными опухолями, прошедшая через детскую клинику РОНЦ, в количественном отношении невелика, и это подчеркивает условность нашего материала в статистическом плане. Мы имели возможность наблюдать лишь 490 доброкачественных опухолей, что по отношению ко всей группе детских новообразований составило лишь 26,6%. Вероятно, и соотношение между собой различных опухолей с доброкачественным течением у детей иное, чем в популяции вообще. Большинство доброкачественных процессов детского возраста лечатся вне стен специализированных онкологических учреждений. В разбираемой группе новообразований (см. таблицу 1) преобладали опухоли мягких тканей - 188 (38,4%) и почки - 161 (32,7%). Оставшееся 141 наблюдение распределилось по 21 различной локализации. И в этой группе преобладали также опухоли неэпителиальной

природы -382 (77,6%). Однако образования, в формировании которых принимал участие эпителий, среди доброкачественных процессов выше, чем среди злокачественных (108-21,9%). Хорошо известно, как нередко трудно решить на основании морфологического исследования вопрос о том, является ли данное формирование истинной опухолью, или пороком развития, или так называемым реактивным разрастанием. При анализе опухолей детского возраста все указанные трудности особенно очевидны. Мы воздерживаемся от углубленного анализа нашего материала в указанном направлении и ограничимся в известной мере формальными, типовыми обозначениями или просто указаниями на тканевую принадлежность разбираемых доброкачественных процессов у детей. В таблице 6 они распределены по тканевой принадлежности. Преобладают опухоли из кроветворных и лимфоидных сосудов - 101 (20,5%). Велика группа меланинообразующих опухолей - 61 (12,1%), что вместе с опухолями из кроветворных и лимфоидных сосудов еще раз подчеркивает дизонтогенетический характер опухолевых процессов у детей. Значительна группа новообразований фибробластической природы (53-11,1%). Среди них преобладают так называемый агрессивный фиброматоз (экстраабдоминальный десмоид) - 34 (6,9%). Заслуживают внимания доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования, так или иначе связанные с эпителием - 108. Половина из них расценена как производные эпидермиса и придатков кожи. У 9 детей наблюдали папилломы слизистой оболочки рта и влагалища. У 10 - аденомы щитовидной железы, еще у 10 - опухоли (аденомы) слюнных желез. Тубулярная аденома кишечника встретилась у 5-ти детей, желудка - у 2. 4 девочкам поставлен диагноз папиллярной цистоаденомы яичника. Образования молочных желез наблюдали у 14 девочек (фиброаденомы смешанного типа и разные варианты дисплазии). Встречались и такие редкие новообразования, как конгенитальная мезобластическая нефрома (1), онкоцитарная аденома почки (1), мезенхимальная гамартома печени (2). Остальные 61 наблюдение из-за редкости и недостаточной морфологической определенности отнесены в группу прочих.

После краткого обзора прошедшего через отдел патологической анатомии опухолей человека материала детских биопсий позволим себе высказать несколько общих положений.

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы у детей

Доброкачественные опухоли	Число биопсий
Опухоли из кровеносных сосудов	85
Опухоли из лимфатических сосудов	16
Опухоли из пигментообразующей ткани	61
Опухоли из фиброзной ткани	53
Опухоли из жировой ткани	21
Опухоли из мышечной ткани	6
Опухоли из симпатических ганглиев	18
Опухоли из периферических нервов	7
Опухоли из костной ткани	31
Опухоли герминогенной природы	14
Опухоли печени	4
Опухоли почки	2
Опухоли эпителиальной природы	108
Прочие	64
Всего:	490

Проделанная работа позволяет нам считать, что до создания специальной гистологической классификации опухолей у детей для диагностики новообразований этой возрастной группы следует использовать морфологические критерии, рекомендованные международными классификациями ВОЗ. Такого же мнения придерживаются Jones и Campbell (1976), а также Stewards (1975), которые считают одной из главных задач патологоанатома всегда пользоваться для обозначения опухолей у детей точной, описательной, научной, желательно международной номенклатурой, не употреблять старых наименований, а также не вводить новые "личные" термины. Подобный подход позволит специалистам различных лечебных учреждений прийти к единому мнению в оценке морфологии опухолей у детей, сделает сопоставимыми результаты их исследований, позволит проводить кооперированное изучение опухолевых процессов у детей. Дальнейший сбор и систематизация материала детских опухолей в соответствии с

международными гистологическими классификациями могут явиться основой, рабочей схемой для создания специальной классификации новообразований этой возрастной группы. Вполне вероятно, что в результате этой же работы может вообще отпасть необходимость в создании отдельной классификации опухолей детского возраста. Как нам представляется, будет целесообразнее дополнить и расширить уже имеющиеся классификации ВОЗ, главным образом, по разделу морфологические варианты эмбриональных опухолей.

Обладая определенным опытом диагностики опухолей у детей, считаем возможным высказать несколько суждений о некотором своеобразии морфологических проявлений и особенностях их диагностики.

Как и у взрослых, одними из самых трудных для диагностики являются опухоли мягких тканей. При этом в детской патологии, наряду со многими, встречающимися и у взрослых, существует целая группа поражений, специфичных только для этого периода или часто встречающихся в этом возрасте.

Из поражений фиброзной ткани в дифференциальной диагностике прежде всего необходимо учитывать так называемые ювенильные фиброматозы, особенно, врожденные генерализованный, мультицентричный и локализованный фиброматозы, диффузный инфантильный фиброматоз, нередко расцениваемые как фибросаркома, лейомиосаркома с метастазами или без них. Фиброзная гамартома младенцев и ювенильная апоневротическая фиброма также могут ошибочно классифицироваться как мезенхимомы, липосаркомы, фибросаркомы и др. Среди опухолей жировой ткани обращает на себя внимание липобластома, которая часто ошибочно классифицируется как миксоидная липосаркома. Следует иметь в виду, что часто встречающиеся у детей липомы нередко комбинируются с пролиферациями сосудов, фибробластических элементов.

Из сосудистых опухолей привлекает к себе внимание так называемая пролиферирующая капиллярная гемангиома, или доброкачественная гемангиоэндотелиома, нередко расцениваемая как ангиосаркома. Часто как злокачественная опухоль ошибочно рассматривается так называемый внутрисосудистый ангиоматоз, впервые названный Массоном "внутрисосудистой вегетирующей гемангиоэндотелиомой или псевдангио-саркомой" и возникающий в гемангиомах, пороках сосудов, тромбированных венах.

При исследовании нейрофибром не следует забывать, что они могут явиться проявлением болезни Реклингхаузена.

Значительные трудности возникают при классификации опухолей перицитомоподобного строения. Здесь следует иметь в виду, что, кроме гемангиопериоцитомы, такие структуры встречаются при синовиальной саркоме, лейомиосаркоме, саркоме Юинга, мезенхимальной хондросаркоме, отдельных вариантах фиброзной гистиоцитомы, с которыми и нужно проводить дифференциальной диагноз.

Особые трудности представляет диагностика так называемых круглоклеточных сарком, рассматриваемых в современных классификациях чаще в разделе неклассифицируемых опухолей. Из этой группы в настоящее время выделяются в самостоятельные нозологические формы экстраскелетная саркома Юинга (некоторыми авторами она расценивается как юингоподобный вариант рабдомиосаркомы), периферические опухоли первичной нейроэктодермы (подразделяемые по сходству с опухолями центральной нервной системы на опухоли типа нейроэпителиомы, медуллобластомы или медуллоэпителиомы и др.), злокачественная мелкоклеточная опухоль торакопульмональной области, злокачественная меланотическая нейроэктодермальная опухоль. При проведении дифференциальной диагностики с ними прежде всего необходимо иметь в виду рабдомиосаркому, нейробластому, лимфосаркому.

Глава пятая. ДЕОНТОЛОГИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Деонтология - наука о надлежащем, о долге (от греческих слов *δενον*, *δενοντο* - надлежащее, должное и *λογος* - слово, учение). Термин "деонтология" в обиход этики ввел в начале XIX века английский философ-утилитарист Дж. Вентам (J. Bentham). В аспекте медицины деонтология рассматривается как совокупность этических норм и обязанностей медицинских работников по оптимальному выполнению своего профессионального, служебного долга. Однако внимание к психологическим особенностям страждущего и исцеляющего, к их взаимоотношению, к атрибутам комплекса воздействий на тело и душу больного со стороны исцеляющего и его помощников прослеживается с самых древних времен и постоянно отражает социально-экономическую формацию общества, классовые отношения в нем, культуру народа, его национальные и религиозные традиции.

В демократическом обществе деонтология опирается на самые гуманные морально-этические принципы, подкрепленные планомерным, общегосударственным подходом к профилактике, лечению и восстановлению здоровья трудящихся и членов их семей. Образцом в этом отношении может служить позиция, при которой к здоровью людей относятся как к "казенному имуществу", которое надо беречь, "не расхищать", чтобы человек мог приносить максимальную пользу обществу, в котором живет.

Вопросы деонтологии всегда привлекали и привлекают пристальное внимание медицинской общественности. В 1969 году была созвана Первая Всесоюзная конференция по проблемам медицинской деонтологии. Кроме того, заинтересованному читателю можно рекомендовать монографические работы Н.Н.Петрова (1945), А.П.Громова (1969), Д.И.Писарева (1969), И.А.Кассирского (1970), В.В.Ермакова и соавторов (1974), С.Д.Носова (1975), В.А.Еренкова (1976), Н.Н.Блохина (1977) и других. Мы же постараемся не выйти за рамки своей задачи, связанной с аспектами деонтологии в детской онкологии.

В детской онкологии, как ни в одной из других областей медицины, создаются наиболее драматичные ситуации, требующие к себе самого бережного, тактичного и мужественного отношения. В выполнении этой трудной и благородной задачи врачу и медицинской сестре отводится большая роль.

Особенности деонтологии в детской онкологии связаны с особенностями опухолей у детей. Небольшое по абсолютному количеству число злокачественных опухолей у детей приводит к тому, что большинство родителей не знают о возможности возникновения новообразований в детском возрасте. Отсутствие даже минимальных сведений в доступной для родителей печати об опухолях у детей создает такое положение, когда сообщение о том, что у их ребенка опухоль, застаёт родителей, как правило, врасплох. Это связано еще и с тем, что в большинстве случаев злокачественная опухоль у ребенка обнаруживается тогда, когда внешне (во всяком случае для родителей) он выглядит относительно здоровым. И когда родителям окончательно сообщают, что у их ребенка злокачественная опухоль, это сообщение воспринимается в семье как катастрофа.

Следует всегда помнить, что от первой встречи с родителями ребенка со злокачественной опухолью зависит, как сложатся взаимоотношения между врачом, медицинской сестрой и родителями в дальнейшем. А эти отношения важны для успешного лечения и ухода за ребенком. Родители, узнав о предполагаемом диагнозе, начинают выяснять у окружающих (и часто в первую очередь у медицинской сестры) все, что касается заболевания их ребенка. Они сомневаются в диагнозе, они не могут поверить, что их сын или дочь могут заболеть злокачественной опухолью. Многие из них начинают метаться от врача к врачу, ряд родителей обращаются к различным знахарям и экстрасенсам. Другая часть родителей, поверив в диагноз, сразу "опускает руки", отказывается от проведения диагностических процедур и от лечения. Мы всегда должны помнить, что родители заболевшего ребенка сами становятся в известном смысле больными людьми. Иногда на глазах меняется их отношение к окружающим, особенно к медицинскому персоналу. Они становятся раздражительными, иногда несправедливыми, грубыми. А мы, врачи и медицинские сестры, должны быть выдержаннее, мужественнее, добрее и сильнее, чем убитые горем родители. Нужно уметь многое прощать им, понимая, какое горе переживают родители больного ребенка.

Уже в этот период, когда родители ребенка впервые узнают о диагнозе, медицинская сестра становится участницей отношений, возникающих между ними и врачом. Вопросы, которые родители задают медицинским сестрам (а вместе с ними и дети старшего возраста), могут быть самыми неожиданными, и в большинстве случаев медицинская сестра должна отослать родителей за разъяснениями к врачу. Но не всегда уйдешь от этих вопросов, особенно тогда, когда их задают дети. Во всех случаях, однако, ответы должны быть согласованы с врачом.

Правила, которыми рекомендуется руководствоваться во взаимоотношениях с ребенком, страдающим злокачественной опухолью, и его семьей, конечно, не могут быть стандартными. Следует учитывать степень образования, культуры, воспитания родителей, тип нервной деятельности, их реакции во время первых встреч с врачом. Но если с родителями могут быть различные формы общения, разная степень информации (при этом от них врач не имеет права скрывать правду о диагнозе), то в отношении детей, и это должна помнить медицинская сестра, существует одно незыблемое правило: дети не должны знать правду об их заболевании. В их руки (как и в руки взрослых больных) никогда не должны попадать медицинские документы.

Больные дети, особенно достигшие школьного возраста, многое знают. Они нередко спрашивают медицинских сестер о своем заболевании. Ребенку любого возраста никогда нельзя называть диагноз, но о серьезности заболевания (по согласованию с врачом) в ряде случаев следует говорить. Это приходится делать потому, что лечение по поводу злокачественной опухоли длительное и если ребенку (особенно старшего возраста) все время говорить, что болезнь у него легкая и она скоро пройдет, то можно вызвать у него не только негативное отношение к себе, но и подозрение, что его обманывают. Ведь ребенок очень наблюдателен: он сопоставляет различные факты из окружающей его больничной обстановки, отношение к нему родителей и делает определенные выводы, часто не всегда правильные.

В нашем отделении с подозрением на злокачественную опухоль находилась на обследовании пятилетняя Лена. Во время обхода врач сказал, чтобы ее "готовили на завтра". Речь шла о подготовке к проведению внутривенной урографии (очистительная клизма). После слов врача девочка зарыдала, врач и сестры долго не могли ее успокоить. Оказывается, накануне во время обхода тот

же врач этими же словами назначил ее соседку на операцию, а девочка все видела и слышала.

Четырехлетняя Маша готовилась к пальпации с применением мышечных релаксантов. Такую процедуру проводили в малой операционной. Еще не сделав премедикацию, врач сказал, чтобы девочку направили в операционную. Это слово хорошо знакомо малышам (по нашим наблюдениям, дети уже с двух с половиной лет связывают его с опасностью), и мы долго не могли утешить маленькую больную.

Еще один пример. В нашем отделении детей в тяжелом состоянии переводят в специальную палату. В эту палату перевели семилетнего Мишу с генерализацией неврогенной опухоли (метастазы в печень и легкие). Мальчик начал плакать и говорить, что он скоро умрет, если его оставят в этой палате. Миша находился в нашем отделении в течение 3 лет (неоднократно поступал) и, конечно, все замечал и сопоставлял.

Не следует забывать, что дети старшего возраста могут быть знакомы с понятием "рак" и "саркома" и при употреблении этих выражений надо быть чрезвычайно осторожным. Дети 11-15 лет уже могут составить представление, что такое лейкоз, лимфогранулематоз. Эти часто неправильные представления (подчас такие же, как и у взрослого больного) приводят к тяжелым психическим переживаниям и трагедиям.

Нам пришлось приложить много сил и труда, чтобы успокоить тринадцатилетнюю девочку, которая слышала, как осматривавший ее врач сказал матери, что у девочки, по-видимому, лейкоз. Девочка очень любознательная, с удовольствием читала книгу Митчела Уилсона "Жизнь среди молний". Один из главных героев этой книги заболел лейкозом, и девочка узнала у своей матери, что это за болезнь.

Двенадцатилетний Володя поступил в отделение с подозрением на злокачественную опухоль правой голени. Во время объяснения курсантам преподаватель сказал, что у ребенка остеогенная саркома. Сразу же после обхода мальчик стал рыдать, пытался убежать из больницы. Он знал, что у его товарища с таким же диагнозом ампутировали ногу. Потребовалось много душевных сил и такта, чтобы успокоить его.

Дети часто негативно относятся к осмотру врача, и нужна большая неподдельная любовь к детям для преодоления этого негативизма, завоевания доверия маленького пациента. К ребенку

необходимо подходить с открытым сердцем - только тогда он ответит взаимностью.

Большим помощником врача может стать мать ребенка, если врач сумеет завоевать ее доверие. Первое впечатление врач производит уже при осмотре ребенка, при сборе анамнеза. В процессе диагностики надо проявить много такта и внимания, чтобы не нарушить образовавшуюся связь, не разрушить доверия и надежды, с которыми мать всегда обращается к врачу. Умелое, бережное отношение к психике родителей обязательно. Это поможет не только взаимопониманию во время диагностического процесса, но и будет способствовать более успешному лечению, в чем мы неоднократно убеждались.

Бережное отношение к ребенку заключается в том, что педиатр не только сердцем, умом, но и собственной кожей воспринимает боль и страдание маленького пациента. Это совершенно нормальная реакция любого здорового и сильного человека. Несоблюдение принципов деонтологии, проведение обследования без применения различных методов обезболивания приводят к тому, что врач теряет в ребенке маленького доверчивого друга, а результаты исследования оказываются неудовлетворительными и их приходится повторять. В развернутом диагностическом процессе должен участвовать врач анестезиолог-педиатр.

Любая незначительная боль, причиненная маленькому, а нередко и большому ребенку, может привести к невозможности дальнейшего исследования. Даже такую легкую процедуру, как осмотр зева, опытные педиатры рекомендуют оставлять под окончание осмотра с тем, чтобы не нарушить процесса обследования больного и контакта с ним. В еще большей степени это относится к сложным методам исследования. Обезболивание в педиатрии необходимо не только для того, чтобы получить надежные результаты, но и для максимального щажения психики ребенка. Ведь больному по окончании процесса диагностики предстоит длительный курс лечения, в котором встречаются моменты, приносящие боль. В связи с этим от врача, решающего диагностическую задачу, часто зависит и успех дальнейшего лечения. Ребенок не должен бояться неизвестности и связанных с ней неприятных ощущений, боли. Добиться этого можно лишь в том случае, когда все предыдущие манипуляции и процедуры были выполнены на высоком профессиональном уровне, максимально безболезненно. Несомненно, очень большую роль

III рает и профессиональное мастерство процедурных и постовых МС in пинских сестер.

Традиционные вопросы онкологической практики остаются флдиционными и для детского онколога, однако в педиатрии чип приобретают своеобразную окраску, так как в выборе лечения I ВЫ больной участия не принимает, положение осложняется тем, ЧЮ у родителей могут быть различные точки зрения на вопросы к ira методов лечения ребенка, на оценку его состояния. Не с ьным, а с родителями приходится решать вопросы о том, что It НИ ь, если один из них отказывается от операции или от лечения и к\ В каждом отдельном случае найти правильное решение - с I но врача.

Важный вопрос, который стоит перед врачом, - это как сказать И м НИ сказать родителям ребенка, если у него диагностирована .псапенная опухоль. Прав ИАКассирский, КОТОРЫЙ утверждал, і хч III слей, теряющих любимого, иногда единственного ребенка, і щадить всеми мерами; как бы "в лоб" они ни ставили вопрос х, прогнозе, следует избегать прямого и натуралистического

Щ(скрывая всей тяжести заболевания, следует сказать иочможных перспективах открытия новых способов и Пы с ним. Родители должны видеть, что для их ребенка I I можнос. Иногда врач и родители не приходят к рения, что наносит вред больному ребенку. Узнав, Іся сюклчественная опухоль, некоторые родители • | .мини у ра ишчных специалистов, нередко далеких от і ии В некоторых случаях это тянется длительное время и • | іі і ли и' і (голь важные для лечения сроки. Иногда щотся от печения, не веря в возможность мм\ мы стараемся познакомить их с после проведенного

I| ЮНИИ шип,
IMN і I н \П|\Ч ИЧССКОМ
і і (системное
іиe) і in проведения
ногоили Іскарственного ючения в пих случаях терпеливое
к penis poi.Mu.KiKN гей гучевого и |екарственного лечения
Іть родителей помощниками и борьЦе за жизнь их
Работа онколога педиатре щачительно затрудняется, если
ои и і приобрести в лице родителей активнщ помощников.

Вот почему мы стараемся, чтобы родители, дети которых выздоровели, приходили в отделение, где они встречаются с родителями детей, находящихся в это время на лечении. Беседы родителей друг с другом подчас нагляднее и убедительнее врачебных бесед.

Многие злокачественные опухоли протекают с периодами улучшений (ремиссий), после которых может наступить новое ухудшение в состоянии ребенка. Ребенок может быть информирован, что заболевание у него длительное, что в процессе заболевания иногда могут быть ухудшения (если таковые уже были), но что болезнь его излечима, он обязательно поправится, станет здоровым. Отношение врача и медицинской сестры к ребенку должно быть ровным, спокойным. Оно ни в коем случае не должно меняться с изменением состояния маленького пациента и особенно в терминальной стадии, когда ребенок угасает. К сожалению, в детской онкологии такие ситуации все еще нередки и они тяжело переживаются не только родителями, но и медицинскими работниками и всеми окружающими. Но и в таких ситуациях врач и медицинская сестра должны оставаться мужественными и деятельными, ибо они должны суметь не только облегчить страдания умирающего, но и помочь его родственникам.

Проявляя поистине отеческую или материнскую заботу о больном ребенке, не следует забывать, что заласкивание, предельная готовность выполнить любое желание больного, желание облегчить физический недуг немощного, отгородить его от товарищей, школьных друзей, собственных детских проблем и семейных обязанностей, вырабатывают у детей иждивенчество, непригодность, эгоизм, стремление подчинить интересы семьи только заботам о своей персоне, желание повелевать родителями и медицинскими работниками.

В связи с неизмеримо возросшими возможностями в деле лечения и излечения многих злокачественных опухолей, о чем до настоящего времени слишком мало сообщает печать, чрезвычайно важна работа врача с родителями и подростком, перенесшим злокачественную опухоль в детстве, по правильной профессиональной ориентации. В настоящее время и среди наших пациентов имеется большое количество взрослых людей, которые страдали злокачественной опухолью в детстве, а в настоящее время получили высшее и среднее специальное образование, или стали квалифицированными рабочими, многие обзавелись семьей, имеют детей. Среди наших бывших пациентов есть экономисты и инженеры,

архитекторы и научные работники, учителя, врачи и медицинские сестры, закройщики и портные, повара, электросварщики и токари, садовники, мастера по ремонту часов и представители многих других не менее интересных профессий.

К сожалению, широкая медицинская общественность об этом почти ничего не знает. Об этом очень мало информировано и население. В связи с этим в жизнь семей, в которых случилась одна беда, нередко вторгается и другая. Как это ни парадоксально, но часто заболевание ребенка становится причиной разрушения семьи. Нам представляется, что оперативная и доказательная пропаганда достижений в области детской онкологии в печати, в кино, на радио и телевидении в идеале должна взять на себя функции бесед с комиссаром, которые очень во-время в лихую годину военного времени помогли физически и морально искалеченному летчику А. Маресьеву стать в конце концов настоящим человеком, проявить мужскую храбрость и героизм.

Итак, в отношениях врача и медицинской сестры с ребенком, заболевшим злокачественной опухолью, и его родителями, нет и не может быть шаблона, стандарта. Все же опыт, накопленный детской онкологией, позволяет в общих чертах рекомендовать следующее.

1. От первой встречи медиков с родителями ребенка зависит все дальнейшее взаимопонимание. Встреча должна быть выдержана в оптимистических тонах. Сообщение о диагнозе возможно лишь в тех случаях, когда врач не сомневается в нем. Родители должны знать, что диагноз, о котором они узнали, будет подтвержден или исключен в минимально сжатые сроки, и при этом видеть, что для этого делается абсолютно все, что необходимо.

2. Когда диагноз верифицирован и полностью ясен, необходима повторная встреча врача с родителями, во время которой следует в общих чертах рассказать о болезни и методах ее лечения, не скрывая возможности неблагоприятного прогноза в ряде случаев, но главным образом указывая на возможность излечения. Медицинская сестра при этом должна помогать врачу и поддерживать в пределах разумного оптимистическую обстановку. Необходимо (и медицинская сестра должна активно участвовать в этом) предотвратить отказ от лечения и обращение родителей к знахарям и экстрасенсам.

3. Объясняя заболевание ребенка, надо учитывать осведомленность родителей в медицинских проблемах, их уровень образования вообще. Следует избегать примитивизма, упрощенного

объяснения болезни, нельзя рисовать все в розовом свете – родители постепенно должны узнать, что впереди их ждут тяжелые испытания, они должны беречь силы для этой нелегкой и длительной борьбы, и должны быть уверены, что их помощниками всегда будут врач и медицинская сестра.

4. Уже при первой встрече с родителями медицинская сестра должна убедить их спрашивать врача (и только врача) обо всем, что их интересует. Это позволяет избежать недомолвок, во многом предупреждает возможные конфликты, недовольство родителей, а главное – родители не стремятся искать сведений у лиц, которые порой не имеют отношения к лечению и уходу за ребенком, медицинская сестра должна пресекать разговоры работников больницы (лифтеров, санитарок, буфетчиц и др.) с родителями. Иногда неудачно сказанное слово сводит на нет всю сложную психотерапевтическую работу врача.

5. В процессе самого лечения родители ребенка информируются врачом о течении заболевания, о средствах и методах, которые употребляются для лечения. Родители должны знать, что медицинское учреждение использует все необходимые средства и методы лечения, и у них никогда не должна возникать мысль, что для их ребенка сделано не все, чем располагает современная медицина. Неуверенность в этом приводит к тому, что родители ищут различные "заграничные" препараты (которые нередко применяют их ребенку, но под другими названиями), о которых они слышали от своих знакомых. И в этих случаях (по согласованию с врачом) сестра может дать информацию о том, как ребенок переносит лечение. Сестра участвует во всех процедурах и манипуляциях, которые проводят у больного, и, естественно, родители за сведениями нередко обращаются к ней. Умело рассказать родителям ребенка о том, как он себя ведет, как ест, спит, необходимо, и этот рассказ должен успокоить встревоженных родителей.

6. Во время лечения возможны улучшение и ухудшение состояния ребенка, и родители должны быть об этом предупреждены заранее. Возможны побочные эффекты лучевой и лекарственной терапии, осложнения лечения, о которых родители также должны быть предупреждены. Во всех случаях не надо преувеличивать успех и отнимать надежду при неудаче. Нужно убедить родителей принимать каждый прожитый день ребенка как победу, никогда нельзя отнимать последнюю "каплю надежды" у родителей в самых тяжелых случаях заболевания.

7. В терминальной стадии заболевания врач и медицинская сестра должны быть не только с умирающим ребенком, но и рядом с его семьей; она нередко нуждается в их помощи и поддержке. Это самый тяжелый час в нашей жизни и работе, но необходимо сделать все для того, чтобы облегчить горе родителей. Нередко при этом они нуждаются в медицинской помощи (необходимо иметь и применять в таких случаях успокаивающие и сердечные средства).

Все вышеперечисленное в первую очередь относится к работе врача. Но медицинская сестра, участвуя в борьбе за жизнь ребенка, не может стоять в стороне от этой проблемы. От ее отношения к ребенку и его семье во многом зависит успех лечения. Важно при этом, чтобы были согласованы с врачом не только все действия в лечении и уходе за ребенком, но и слова, взаимоотношения с родителями, информация, которую они жаждут получить.

Все деонтологические проблемы, возникающие в детской онкологии, могут быть успешно решены лишь в том случае, если в клинике для детей со злокачественными опухолями работает коллектив единомышленников. В детской клинике, где лечатся дети со злокачественными опухолями, должны работать беззаветно любящие детей люди, способные как никто другой к сопереживанию, оптимистичные по натуре.

Глава шестая. ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Отрицательные эмоции ребенок выражает очень бурно, нередко они могут перерасти в стресс с его клинико-функциональными проявлениями, а крик или безудержный плач усугубляет гипоксию, либо вызывает ее. В связи с этим отношение к проведению всех болезненных манипуляций и оперативных вмешательств у детей однозначно: их следует производить в условиях общей анестезии или достаточной седации с помощью эффективной премедикации.

Анестезия при диагностических исследованиях

Методы и средства анестезии должны соответствовать анатомо-физиологическим особенностям организма ребенка, учитывать основную и сопутствующую патологию, характер диагностического исследования и не представлять серьезной опасности для больного.

Анестезиологическое пособие, кроме того, должно строго соответствовать тем требованиям, которые предъявляются самой процедурой. Так, при кратковременных исследованиях (пункция костного мозга, пункционная биопсия опухоли, введение химиопрепаратов в спинномозговой канал) адекватным методом является закисно-кислородный наркоз, который осуществляется подачей смеси закиси азота и кислорода (3:1) через маску наркозного аппарата. Огромный опыт детских отделений РОНЦ (более 2000 поднаркозных исследований в год) показывает, что для проведения закисно-кислородного наркоза длительностью не более 10-15 минут премедикация не требуется. Закись азота у неатропинизированного ребенка вызывает незначительную саливацию. Исключения составляют дети с повышенными вагусными рефлексами (увеличение лимфоузлов шеи и средостения, воспалительный процесс трахеобронхиального дерева), которым показана инъекция атропина в возрастной дозировке.

Использование для премедикации промедола, седуксена (диазепама), дроперидола неоправдано, так как в посленаркозном

периоде эти препараты вызывают сонливость и депрессию. Сама манипуляция не является противопоказанием для последующего активного поведения ребенка в течение дня (за исключением пункции спинно-мозгового канала с целью введения химиопрепаратов, после которой ребенок должен не менее двух часов находиться в горизонтальном положении). Включение в премедикацию указанных препаратов показано при развитии резистентности у ребенка к закиси азота при относительно частом ее применении; применение дроперидола показано при высоком рвотном рефлексе, промедола и его сочетаний с транквилизаторами или нейролептиками - при возбуждении ребенка и при болевом синдроме.

При пальпации живота в условиях тотальной миорелаксации также рационально использовать закись азота, так как после ее отключения происходит наиболее быстрое восстановление активного сознания. Релаксант деполяризирующего типа (сукцинилхолин, дитилен, миорелаксин, дитилин и пр.) вводят в небольшой дозе (всего - 1 мг/кг) на фоне наркотического сна, индуцированного закисью азота. Премедикация включает только атропин (0,1 мг на 1 год жизни). Искусственная вентиляция легких осуществляется мешком или мехом наркозного аппарата по полуоткрытому контуру с достаточно большим газотоком (не менее 1,5-2 минутных объемов дыхания). Применение промедола и других средств в стандартных случаях не является обязательным, они показаны при указанных выше ситуациях.

Следует помнить, что непосредственно перед или сразу же после введения релаксантов недопустимо вводить циклофосфан или другие алкилирующие химиопрепараты или противоопухолевые антибиотики в большой разовой дозе, так как они пролонгируют действие деполяризирующих миорелаксантов. Может возникнуть длительный апноэ.

Упрощение методики анестезии с помощью закиси азота явилось следствием долгих поисков оптимального метода анестезии с точки зрения технической простоты и безопасности. Его преимущества можно сформулировать следующим образом: 1) методика проста и безопасна; 2) ингаляция закиси азота позволяет безболезненно пунктировать и периферическую, и центральную вену; 3) апноэ, развивающееся после введения миорелаксантов в указанных дозах на фоне закисно-кислородного наркоза и премедикации только атропином, не превышает 3-5

мин, что вполне достаточно для проведения пальпации живота, бимануального исследования или комплекса мероприятий, включающих и пункционные исследования; 4) полное восстановление активности больного наступает через 7-10 мин после введения миорелаксанта без признаков остаточной депрессии; по просьбе анестезиолога дети самостоятельно садятся, не предъявляют жалоб. Быстрое восстановление исходной активности после такого анестезиологического пособия, отсутствие осложнений и посленаркозных жалоб больного позволяет широко использовать метод в амбулаторной практике.

Особое значение имеет общая анестезия при длительных диагностических исследованиях, а также при облучении или проведении рентгенологического исследования, требующего неподвижности ребенка. Последние проводятся без непосредственного контроля, так как персонал должен покинуть помещение, в котором проводится облучение. Lo et al (1984) в таких случаях рекомендует применение кетамина (10 мг/кг в/м).

Нами разработаны и применяются следующие методики анестезии. **Закисно-кислородный наркоз:** премедикация смесью дроперидола (0,2 мг/кг), промедола (1 мг на год жизни), атропина (5,1 мг на год жизни) за 20-30 мин до анестезии. На протяжении манипуляции наркоз осуществляется через маску с фиксатором смесью закиси азота и кислорода при большом газотоке (10-12 л/мин) по полуоткрытой системе. Соотношение закиси азота и кислорода (3:1), на короткий период времени можно установить 4:1. Эффективность данного метода во многом зависит от адекватности премедикации; в настоящее время им пользуются редко.

Фторотан-закисно-кислородный наркоз: премедикация промедолом и атропином в тех же дозировках; индукция наркоза фторотаном (галотаном) до 1,5-2 об% в потоке закиси азота и кислорода (2:1); поддержание - фторотаном (1-1,5 об%) и закисью азота с кислородом (2:1) через маску наркозного аппарата. При проведении ангиографических исследований этот метод проявляет свою отрицательную сторону (фторотан понижает внутрисосудистое давление, что затрудняет пункцию артерии из-за снижения ее пульсации). Во время наркоза фторотаном анестезиолог не имеет права покинуть помещение, так как может произойти западание челюсти у ребенка, или возникнуть какое-либо осложнение, требующее немедленного вмешательства.

Седуксен-закисно-кислородный наркоз: премедикация дроперидолом, промедолом и атропином как в предыдущей методике. Индукция - внутривенное введение седуксена (у детей моложе 6 мес - 0,8 мг/кг, старше 6 мес - 0,5-0,7 мг/кг). Поддержание наркоза закисью азота с кислородом (2:1 или 3:1), эффект стабилизирован в течение 25-30 минут, т.е. достаточен для проведения сериографии. Данный метод имеет преимущества перед фторотан-закисно-кислородным, так как не снижает внутрисосудистого давления, что облегчает и пальпацию, и пункцию бедренной артерии.

Анестезия кеталаром (кетамином) является сегодня наиболее эффективной при ангиографических исследованиях, включая абдоминальную аортографию. После премедикации атропином, промедолом и дроперидолом (или седуксеном) осуществляют внутримышечную инъекцию кетамина в дозе 8-10 мг/кг. Длительность анестезии не более 30 минут, после чего необходимо поддержание в виде внутривенного введения 1,5-2 мг/кг, однако при аортографии внутримышечной инъекции, как правило, оказывается достаточно. Препарат увеличивает артериальное давление, если премедикация не содержит дроперидол или седуксен, однако спазм бедренной артерии не возникает.

Анестезия кетамином требует особого рассмотрения в связи с большим распространением в практике анестезиологов в последние годы.

Следует сказать, что относительная до И у аетей несколько выше, чем у взрослых, так как дети менее чувствительны К этому препарату (Grant et al, 1983), что подтверждено фармако Ки и нетическими исследованиями.

Кетамин применяют в премедикации в дозе 2-3 мг/кг при (ываемых "малых" операциях и диагностических Х.У.Лекманов ссоавт., 1985), вправлении вывихов и хир манипуляциях (И. М. Канюк ссоавт., 1983).

И 1 исследователей волнует вопрос, каким наиб' и ниодить кетамин, так как инъекция сама по себ< пивное отношение ребенка и соотве l el и in с этим заслуживают внимания рекоменда и (1983), назначающего кетамин пероральпо м; но чанным этих авторов, доза 14 MI i .i сон у 100% больных. Ceraso, Magg i ibno в сиропе в

меньшей дозе (8-10 мг/кг), считая, что ее достаточно для проведения различных диагностических процедур, а Martinez-Aguirre et al (1982) считают дозу в 15 мг/кг недостаточной для обеспечения наркотического сна. Таким образом, единодушного мнения о дозировке кетамина в сиропах пока нет, однако этот вопрос может быть решен каждым из анестезиологов эмпирически.

Сложность проблемы обезболивания при повторных диагностических процедурах или ежедневных лечебных сеансах (лучевая терапия) заключается в том, что уже со второго дня применения кетамина или другого препарата начинает проследиваться нарастающая резистентность к нему. Ранний детский возраст можно с уверенностью охарактеризовать как возраст повышенной устойчивости к транквилизаторам (триоксазин, седуксен), нейролептикам (галоперидол, дроперидол), некоторым анестетикам, в частности - кеталару. Уже на третий день лечебной процедуры (облучение) стандартная доза для внутримышечного введения 8-10 мг/кг становится неэффективной; постепенно дозу у маленьких детей приходится доводить до 14-15 мг/кг.

Возрастающая устойчивость к транквилизаторам, нейролептикам и кетамину заставляет прибегать к смене' препаратов в процессе многодневного лечебного курса. Так, например, в первый день мы используем комбинацию дроперидола и седуксена, на второй день - оксибутират натрия (80-100 мг/кг), на третий - кеталар или гексенал в клизмах или внутримышечно.

Проблема нетоксичного, эффективного и управляемого метода анестезии у детей, особенно у грудных, остается методологической и организационной проблемой. Необходимо закрепление анестезиолога на рабочем месте (кабинет ангиографии, лучевой терапии), целесообразна организация мониторингового наблюдения за состоянием больного в указанных кабинетах.

Общая анестезия при оперативных вмешательствах

Проблема адекватности анестезии является одной из ведущих в современной анестезиологии. По травматичности оперативные вмешательства в детской онкологии занимают первое место в ряду всех операций, выполняемых детскими хирургами. Среди них операции по поводу опухолей печени, забрюшинного пространства, опухолей средостения и брюшной полости. Наиболее шокогенны

вмешательства, проводимые по поводу забрюшинных опухолей; создать адекватную ноцицептивную блокаду при подобных вмешательствах очень сложно даже при использовании дополнительных методов - таких, как перидуральная блокада и искусственная гипотония с помощью ганглиоблокаторов.

Премедикация - один из основных этапов общей анестезии постоянно пополняется новыми средствами и возможностями. числим основные компоненты премедикации, которые широко И' ! и изьуются в современной педиатрической анестезиологии.

Атропин является традиционным компонентом к- шкации. В последние годы прослеживается тенденция к пнидуализации показаний к этому препарату. Так, при і опременных наркозах Desjardins (1981) вообще рекомендует .иться от премедикации. Атропин безусловно показан для Ш к-ждсия гипотонии и брадикардии, которые могут развиваться 'ротановом (галотановом) наркозе и при введении • іvіoіuHx миорелаксантов из-за развития гиперкалиемии. и-г (1982) считают, что атропин снимает возможность ардии при повышении концентрации фторотана

і и премедикации атропином следует признать его "шмгвально (Idvall et al, 1983) и ректально Іри еублингвальном применении оптимальной ¹ І мг, при ректальном - 0,02 мг/кг. і іри до сих пор рекомендуют использовать в шповые препараты (Pascarella et al, 1983), І их мнения, считая, что управление ііffі юй кровопотере у ребенка значительно рсмя некоторые зарубежные авторы ітііu морфина в премедикации у детей. В частности ' показали, что только с помощью больших ни М" лется избежать стрессорного подъема уро и ЛКТГ во время травматичных вмешательств И.пил гочья (ренин основана на обратном - повышение уровня уки шины п. следствие нормальной реакции организма ребенка на ическое вмешательство, і чанное - избежать дисбаланса в гормона и,поп регуляции. Одним и» се проявлений Является сип аром "гмпергликемия, низкий уровень инсулина и высокий уронеі и, < II Применение морфина В премедикации или при так называемо!! "центра н.нон" анальгезии

чревато отсроченными нарушениями в системе дыхательного или сосудодвигательного центра. Лучших результатов можно достичь, применяя с этой целью промедол, дипидолор или лексир (Л.Е.Ципин соавт., 1983).

Наравне с промедолом большое распространение в современных схемах премедикации получили препараты бутирофенонового и бензодиазепинового ряда. Дроперидол назначают в дозе 0,2-0,25 мг/кг; Pascarella et al. (1983) считают, что дроперидол по сравнению с фенотиазиновыми производными оказывает лучшее седативное воздействие, особенно у детей в возрасте до 6 лет. Седуксен (диазепам) также очень популярен; его дозы, по данным различных авторов, колеблются в широких пределах - от 0,2 до 0,5 мг/кг (Postel et al., 1981; А.У.Лекманов соавт., 1985).

Говоря об *индукции анестезии*, В.А.Михельсон (1983) отмечает тенденцию к неингаляционной анестезии в педиатрической анестезиологии. Однако ингаляционный способ индукции остается также достаточно распространенным. Saint-Maurice et al. (1984) сделали интересное наблюдение и показали, что дети различных возрастных групп по-разному реагируют на способы индукции анестезии. Так, дети в возрасте от 4 до 10 лет предпочитают ингаляционную анестезию, то есть "маску", а в более старшем возрасте - внутривенный наркоз. Дети до 4-х лет менее эмоционально реагируют на "маску", чем на пункцию вены.

Из средств ингаляционного наркоза для индукции большое распространение имеет галотан (фторотан), которым с успехом пользуются европейские анестезиологи (Friesen, Lichter, 1982; Obara et al., 1984; Rosa et al., 1985).

Мы также отдаем предпочтение индукции анестезии с помощью фторотана в тех случаях, когда заблаговременно не установлен подключичный катетер. По данным литературы, пересмотр отрицательных качеств фторотана, в особенности его гепатотоксических свойств, продолжается. Так, Waek (1983), проанализировав 165400 историй болезни детей, оперированных в условиях анестезии фторотаном, установил, что так называемый "галотановый гепатит" верифицирован только у 2-х больных, и та в легкой форме. Автор, приводя статистику, считает, что "галотановый гепатит" у взрослых возникает гораздо чаще, чем у детей.

Угнетение дыхания, которое раньше связывали с применением фторотана (редкое, но известное побочное действие

готика), также и настоящее время связывают не с фторотаном, а с закисью азота, присутствующей вдыхательной смеси. Wgen et al (1984) показали, что устранение закиси азота из контура нормализует дыхание у детей, получавших фторотан-закисно-иородный наркоз.

Пгпшалационный вводный наркоз с помощью барбитуратов проводится у детей относительно редко (Rosa et al, 1985); чаще бензодиазепиновыми производными (Idvall et al., 1983; Некманов с соавт., 1985). С целью профилактики реакции

•ращения на интубацию трахеи вводят большие дозы J i - раньше было достоверно показано, что фентанил вызывает повышение мышечного тонуса и ипливности грудной клетки. Значительное место в них лет отводится кетаминуудетей.

поддержания анестезии многие авторы используют i оторых случаях дополняя его промедолом l klvallctal., 1983; Obaraetal., 1984; Rosaet популярными нейрорептанальгезия (НЛА)

ни накапливается опыт использования и II П Касьянов с соавт.

П и I\мп ш IСЙ(nun- ar ivana
 бую о н Iияния на
 in при
 1 и...Hi' -in ОПЫ1
 Н cl Hansen 1984
 i/iaii
 ГС uiii

и i и .

inn и || Г' mil MI ipoi i !ния
 IIIII

и)иии)и>и.иии.и ипгг и г уш < ш ш) и. и.и.и.и м i |м- и ш

П I \ и i М>n.i|iKoiirn(кв\ h... inn |I;IIII фтОрОТаНЯ

П] тия Iроперидолом(0,4 мг/ю), промедо юм (I MI нуп И атропИНОМ (0,1 МГ па 1 год жизни) внутри и'м шприце ia 30 мин до индукции анестезии.

Индукция - ингаляция паров фторотана (до 1-1,5 об%) в потоке закиси азота с кислородом (1:1) по полурткрытому контуру при газотоке, равном 2-3 минутным объемам дыхания ребенка. Интубация трахеи после релаксации мышц (дитилин, миорелаксин); перед разрезом кожи внутривенно вводится фентанил в дозе 0,006-0,008 мг/кг. Расчитанную дозу фентанила лучше ввести в два приема с интервалом в 30-60 сек под контролем артериального давления. Поддержание анестезии осуществляется фракционным введением фентанила в дозах, составляющих 1/2-1/3 от первоначальной через каждые 20-25 минут по показаниям на фоне релаксации мышц (миорелаксин, ардуан) и действия субнаркологических концентраций фторотана (0,2-0,4 об%). Дроперидол вводится один раз в 60 мин в дозе, также составляющей 1/2-1/3 от премедикационной.

Данная методика создает эффект "обескровливания" операционного поля, аналогично действию ганглиоблокаторов, но без симптомов ганглиоблока. Эффект создается за счет действия фентанила и потенцирования фторотаном, это позволяет существенно снизить кровопотерю. В ряде случаев этот метод не защищает от шокогенных импульсов, которые поступают при сверхтравматических вмешательствах, которые мы перечисляли выше. Картина стресса характеризуется нарастанием тахикардии, снижением артериального давления, снижением сердечного выброса и картиной спазма сосудов на периферии (клинически и реовазографически), ростом дефицита оснований, увеличением гликемии и нарастанием уровня в крови гипофизарных гормонов и кортикостероидов при сниженном уровне инсулина в крови. Настоящая методика обнаруживает свою слабость при профузном кровотечении.

Атаралгезия с применением седуксена в комбинированном обезболивании

Премедикация дроперидолом, промедолом и атропином (дозировки те же). Индукция анестезии - седуксен (0,15 мг/кг), интубация трахеи после введения миорелаксантов деполаризирующего типа действия. Перед разрезом внутривенно вводят фентанил (доза приведена выше); поддержание - дробное введение седуксена (0,08-0,12 мг/кг) и фентанила (те же поддерживающие дозы, что

прс и.тдутсй методике). Дроперидол вводится через 60 мин в in к- 0,02 мг/кг.

Имеется еще один вариант данной методики, отличающийся что и комбинации с седуксеном используют смесь дроперидола м фентанила (таламонал). Премедикация седуксеном (0,08-0,1 MI /KI), промедолом и атропином; индукция анестезии - седуксен і ривенно (0,1-0,12 мг/кг) на фоне ингаляции закиси азота и і п. юрода (2:1). После интубации трахеи непосредственно перед к «м кожи вводят смесь дроперидола и фентанила (дроперидол I мг/кг, фентанил - 0,006-0,008 мг/кг); смесь можно ввести щ но и два приема с интервалом в 30-60 сек под контролем и НІ пока шслей гемодинамики. Анестезия поддерживается і [шинным введением седуксена и таламонала в дозах, попшх 1/2-1/3 от первоначальной. Все приведенные і поаюот искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) п. и а юта с кислородом и применение релаксантов.

і 'пли і і І шралгезии в комбинированном обезболивании шкого І инотензивного эффекта, как методика инироииииого применения НЛА и субнаркотических ... лиши фтротана. Уместно сказать, что индукция седуксеном іііі при наличии катетера в центральной вене. При ' и комбинации с НЛА зарегистрировано гак называемых неадекватных и фи шологического и гормонально- і Меньше отмечено случаев і m и. и і и и, когда уровень АД Иным переливанием крови или ниш и пи. м. . . . h п. и туации могут in. при опернии і п.'ишч' і нмраженной іп и

Анестезия г включением и схем) кетямина (кетшпяиц шлиосола)

У меренные дозы этого препарата (! мг/ю), вк иоченного в и пи ,п шк) нмесе с атропином, при внутримышечном введении мин наркотический эффект, не приводя к выраженном риальной гипертонии. Введение дроперидола, также как и парагон бензодиазепинового ряда, также нивелирует жность появления артериальной гипертонии после введения

кетамин. Об этом имеется достаточно большая и широко известная литература.

После премедикации кетамином в указанной дозировке и атропином (доза обычная) индукцию анестезии начинают седуксеном внутривенно (0,15 мг/кг), после введения релаксантов производится интубация трахеи; перед разрезом кожи вводят смесь дроперидола и фентанила (см. предыдущую методику); поддержание анестезии - тремя препаратами (седуксен, фентанил, дроперидол) на фоне ИВЛ закисью азота с кислородом (2:1).

Внутримышечное введение кетамина (кетаяара) в дозе 2-3 мг/кг позволяет усыпить ребенка в палате, спящим транспортировать его в операционную и осуществить катетеризацию подключичной вены под наркозом закисью азота с кислородом (3:1). Включение кетамина в премедикацию в такой дозе позволяет накладывать игольчатые электроды для электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или электрокардиограммы (ЭКГ), проводить ряд манипуляций, носящих болезненный характер (катетризация мочевого пузыря). Однако даже небольшие дозы кетамина повышают артериальное давление, поэтому у больных с имеющейся или латентной гипертонией показания к премедикации кетамином ограничены; лучшие результаты дает премедикация кетамином (2 мг/кг внутримышечно) с седуксеном (0,15-0,2 мг/кг) и атропином.

При продолжительных оперативных вмешательствах по поводу опухолей брюшинного пространства или опухолей печени (более 3-4 часов) показано проведение так называемой многоэтапной анестезии. Она основана на чередовании препаратов или целых готовых схем анестезии с тем, чтобы избежать кумуляции препаратов в организме, особенно фентанила. С этой целью начало анестезии можно обеспечить, используя методики "Комбинированная анестезия с использованием НЛА и субнаркологических концентраций фторотана" или "Атаралгезия с применением седуксена", а в ходе травматичного эд^а, кгда возникает фаза неустойчивой гемодинамики, перейти щ анестезию кетамином (кеталаром). Хорошие результаты дает применение анальгетиков - антагонистов морфия - лексира. В частности, этот препарат в дозе 1 мг/кг хорошо переносится детьми различных возрастных групп.

Применение кетамина на основном этапе операции позволяет полностью устранить возможность возникновения неуправляемой

и гипотонии. При операции по поводу нефробластомы возникают и **ИВНЫМ** образом две типичные ситуации, представляющие риск тплизации кровообращения даже при технически ЮЖННОЙ операции. Первая - это перевязка вены, которую в

- [астики осуществляют раньше, чем перевязку вены. В

Пилл с Происходит "скрытое" кровотечение, т.е. перфузия крови и почку, к которому грудные дети особенно чувствительны. Вторая и итуация это выделение опухоли в области верхнего полюса in при котором травмируется надпочечник. На этом этапе и но развитие прессорно-депрессорных реакций пня. ПРИ гиповолемии, как правило, депрессорных. ишл,л без выраженных реакций кровообращения лучше ис Пми при использовании методики "Атаралгезия с мнением седуксена", наиболее часто - при использовании НЛА нации с фторотаном и практически без реакций при нии папа с помощью кетамина.

И при операциях по поводу забрюшинных опухолей основной ис и пс опухоли) представляется исключительно (i) [ерационная травма наносится париетальной царапин ИИЯМ, in которых преимущественно и 'ходит иТане премедикации (в случае е рои юйти резкий выброс мри НО О I. типовой атс 1ько и ном

hi шк пи ииновых i- Гп им; Iропери ю I вво wn я по . п ii внутримышечно i целью премедикации и i ринсино по ко i\ операции ' мин в ю »е кг. В период поддержани i ia крир, праі тмин противопоказаны Фторотан противопоказан

- Миш ктельно в силу гак называемой "сенсбилизации шокарда ГГеХОЛаМИНам. Падежными МьТО ІВМИЯІ I I \ и .n.ip.iiiі ши в комбинации с НЛА.

Некоторые ВОПРОСЫ адекватности ami 11-tun у детей с опухолями

При большинстве опухолей у детей операционный период протекает гладко, независимо оттого, какими вариантами общей анестезии пользуется анестезиолог, то-есть адекватность анестезии

зависит от правильного методического пособия и опыта анестезиолога. Это касается неполостных вмешательств, операций по поводу опухолей кишечника, матки, яичников.

При этих вмешательствах нет серьезных нарушений гемодинамики, кислотно-щелочного состояния (КЩС), нарушений гормональной регуляции и гипергликемии.

При операциях по поводу забрюшинных новообразований, включая нефробластому, практически у всех больных в той или иной степени нарастает уровень глюкозы в крови, достигая к концу операции 10 и более ммоль/л. Кроме того, примерно у половины больных при исследовании уровня гормонов замечено несоответствие выброса адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в кровь, что может свидетельствовать о снижении чувствительности рецепторов коры надпочечников к АКТГ, что особенно прослеживалось у детей, оперированных в условиях НЛА с использованием субнаркологических концентраций фторотана. Именно в этой группе больных отмечено наибольшее число случаев нестабильной гемодинамики (снижение сердечного выброса, увеличение периферического сопротивления и РВГ-картина спазма сосудов на периферии), нарастание дефицита оснований КЩС.

Слабым звеном гормональной регуляции у детей при травматичных операциях по поводу забрюшинных опухолей явился синдром "гипергликемия, низкий уровень инсулина, высокий уровень соматотропного гормона (СТГ)", который имеет место не менее чем у 70% больных в конце операции по поводу забрюшинных опухолей. Механизм возникновения данного синдрома до конца не ясен, хотя, по данным доступной нам литературы, имеется несколько теоретических предположений о "пусковой детерминанте": 1) торможение секреции инсулина атропином и симпатикомиметическими эффектами в результате психо-эмоционального стресса или в результате недостаточной защиты в период интубации трахеи или разреза кожи; 2) снижение секреции инсулина в результате нарушений в аденициклазной системе [β -клеток поджелудочной железы (дефицит ионизированного кальция или АТФ)]; 3) воздействие на активность секреции инсулина контринсулярных гормонов (кортизол, АКТГ, СТГ); трудно объяснить первичное повышение уровня СТГ в таком случае, хотя в результате стресса активность липолиза повышается, а СТГ по отношению к уровню липолиза является

ми [икаторным" гормоном. Среди других причин, объясняющих [вращение гипергликемии, возможно также первичное горможение усвояемости глюкозы клетками, находящимися в СОСТОЯНИИ деполяризации (выключение мьппц релаксантами - ИНЫМИ словами, выключение большого количества инсулинзависимых клеток). Возможно переключение ,чп ического обмена клеток с углеводов на жиры, о чем и і спиде тел ьствовать подъем СТГ, однако эти версии пока Мi 1" ИИССКИ не отработаны.

иное, что можно с уверенностью доказать в настоящее і (»члрак 1 ер гипергликемии безусловно имеет стрессовую как но операции вусловиях "вне стресса" нагрузка МI вы (ьваст адекватное увеличение уровня инсулина у . пиными злокачественными новообразованиями ІухіііНН, 1981). При увеличении уровня инсулина в ответ і покоюй, повышался уровень органических кислот ни іd CJ і ьствовало о нормальном метаболизме уровень гипофизарных гормонов и

гинных вмешан- НАШ по поводузабрюшинных : І ІСКОЗЫ в крови, происходило и • ил (ПВК) которая является роиснь н і рови

ІСМ
ЖИ ір.піїл\ыпа і
•)м4|Uтн . | н | U цд

ісраиНОННоі \ О
іногo
ни грансамина і
і3, и повышение шина и
иы

ІСННО концепция о повышении протеа (ной активности п активизировала попытку использовать ігорw протсаз, в частности - контрикал, для снижения ІХ нарушений в операционный и ближайший томный период у детей, оперированных по поводу

забрюшинных опухолей. Непосредственно во время оперативного вмешательства мы рекомендуем внутривенное переливание 100 тыс.ед. гордокса, что улучшает клинико-метаболические показатели как во время операции, так и в ближайший послеоперационный период. При введении гордокса (или контрикала в дозе 5-10 тыс.ед) не зарегистрированы случаи декомпенсированного ацидоза, отмечено существенное снижение уровня АлАТ и АсАТ, клинически отмечено улучшение микроциркуляции на периферии.

Факт нормальной реакции поджелудочной железы на сахарную нагрузку вне стресса представляет возможность дооперационного назначения глюкозы для профилактики патологического подъема уровня глюкозы во время операции. Суть этого подхода заключается в том, что в ответ на переливание глюкозы до операции выделяется инсулин, то есть предоперационная нагрузка глюкозой активизирует поджелудочную железу, которая продолжает выделять инсулин и во время операции. Данные, которые мы получили, показывают, что заблаговременное введение глюкозы является профилактикой неуправляемой интраоперационной гипергликемии, предупреждает дисбаланс гормональной регуляции (нормализуется уровень в крови СТГ, инсулина и кортизола), снижает уровень в крови АлАТ и АсАТ, улучшает показатели КЩС.

Капельное переливание 10% раствора глюкозы (2 г/кг) с инсулином (1 ед на 3,0 глюкозы и витаминами за 60-90 минут до операции позволяет обеспечить калорийность, соответствующую калорийности завтрака, снизить гиповолемию, которая прослежена у большинства больных в утренние часы перед операцией, подавить чувство голода, которое может стать причиной психоэмоционального стресса и привести к активизации стрессорных контринсулярных гормонов (АКТГ, СТГ, кортизол). Изучение подходов к профилактике нарушений углеводного обмена во время операции проводится в последние годы. Для профилактики указанных сдвигов Hagerdal et al. (1983) назначает введение 5% глюкозы во время операции, а Walch et al. (1983) считают, что назначение 5 % глюкозы в небольших количествах (6 мл/кг) во время операции увеличивает продукцию инсулина и других анаболических гормонов, уменьшает потерю мышечного белка в послеоперационный период.

Таким образом, применение средств, активизирующих и • i in ю инсулина до операции и во время нее, по нашему мнению, ЯВЛЯЮТСЯ одним из важнейших факторов профилактики нарушений i i юко ю инсулярного гомеостаза, которое может возникнуть на любом этапе наркозно-операционного периода либо под :•" | юйствием эмоционального стресса или средств, входящих в и миологическое пособие, либо под влиянием факторов операционного повреждения. Первичное нарушение в системе i пчию-инсулярного гомеостаза приводит к расбалансировке ишимодействия гипофизарных и периферических гормонов, i лючению энергетике на использование жирных кислот со i н.лым ухудшением утилизации глюкозы периферическими т. В итоге возникают нарушения микроциркуляции, <« Шический ацидоз, что ведет к дестабилизации гемодинамики, мни при недостаточности коры надпочечников.

Глава седьмая. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Сообщения последних лет указывают на тот факт, что во всех экономически развитых странах смертность детей от злокачественных новообразований вышла на второе место. Это привлекает пристальное внимание организаторов здравоохранения ряда стран. На повестку дня встал вопрос о создании организации онкологической помощи детям. Как известно, для осуществления любой программы борьбы против злокачественных новообразований необходимым условием является наличие четких данных об истинной частоте этих заболеваний. На основании работы единичных регистров рака у детей создается впечатление, что ежегодно в развитых европейских странах заболевает от 13 до 16 детей на 100000 детского населения. Исходя из выборочных данных, можно предположить, что в настоящее время ежегодно во всем мире заболевает злокачественными новообразованиями свыше 250000 детей.

В России работа по регистрации рака у детей проводится в Москве и Петербурге. В Петербурге ежегодная заболеваемость детей злокачественными опухолями в последние годы составляет 15,8 на 100000 детского населения. Приблизительно такие же данные получены по Москве и ряде других районов страны,

Получение достоверной информации о заболеваемости детей злокачественными опухолями позволяет правильно планировать развертывание специализированных детских онкологических отделений. Так, по данным онкологов-педиатров Петербурга, с учетом заболеваемости детей злокачественными и доброкачественными опухолями, с учетом сроков лечения больных с различными опухолями, необходимо предусмотреть 4,2 койки на 100000 детей в возрасте от 0 до 14 лет, или создание специализированных детских онкологических отделений численностью в 50-60 коек. Такие отделения могут обеспечить административный район с населением в 3,5 - 4 миллиона человек.

Создание специализированных детских онкологических отделений необходимо и диктуется тем обстоятельством, что они

являются опорными базами для создания организации иммунологической помощи детям. В специализированных отделениях возможно проведение в короткие сроки наиболее целенаправленных и оптимальных диагностических исследований для уточнения типа опухоли, стадии заболевания, прогностических факторов и оказания наиболее квалифицированной лечебной помощи. В связи с этим уровень (успехов) лечения в специализированных детских онкологических отделениях значительно выше, чем в больницах для детей общего профиля. Специализированные онкологические отделения для детей достигли в последние годы значительного прогресса. Если в целом по детским и хирургическим больницам выздоровление детей от психробластомы не превышает 5- 10%, то в специализированных отделениях выздоравливает более половины таких больных, а в детских онкологических клиниках больные, поступившие в начальных стадиях заболевания выздоравливают в 90%. Подобные данные можно привести и по другим новообразованиям.

Имеется с тем, изучение поступления детей в стационары с различными ценными опухолями указывает на то, что подавляющее большинство детей поступают в далеко зашедших стадиях. Об этом говорится почти во всех сообщениях об опухолях у детей, опубликованных авторами из многих стран, и, судя по этим данным, процент таких детей очень высок (около 70%). Как бы там ни было, сведения получены нами при обследовании в ходе опроса ряда крупных учреждений нашей страны. Основной причиной позднего поступления детей с различными новообразованиями в стационар является отсутствие информации о заболевании. При изучении проблемы опухолей у детей в различных странах (Италия, Франция, Германия, Япония, США) выяснилось, что в большинстве случаев (около 70%) дети поступают в стационар в далеко зашедших стадиях заболевания. Это связано с тем, что родители часто не знают о заболевании своего ребенка, а врачи в поликлинике не подозревают о наличии опухоли. В связи с этим в ряде стран (Италия, Франция, Германия, Япония, США) проводится активная работа по выявлению опухолей у детей в ранней стадии заболевания. Для этого используются различные методы, в том числе и ультразвуковая диагностика. В Японии, например, проводится активная работа по выявлению опухолей у детей в ранней стадии заболевания. Для этого используются различные методы, в том числе и ультразвуковая диагностика.

Проблема "запущенности" в детской онкологии является одной из наиболее актуальных. В литературе, посвященной этой проблеме, описаны различные методы, позволяющие выявить опухоль у детей в ранней стадии заболевания. Одним из наиболее эффективных методов является ультразвуковая диагностика. В Японии, например, проводится активная работа по выявлению опухолей у детей в ранней стадии заболевания. Для этого используются различные методы, в том числе и ультразвуковая диагностика.

Важным фактором является недостаток информации о заболевании. При изучении проблемы опухолей у детей в различных странах (Италия, Франция, Германия, Япония, США) выяснилось, что в большинстве случаев (около 70%) дети поступают в стационар в далеко зашедших стадиях заболевания. Это связано с тем, что родители часто не знают о заболевании своего ребенка, а врачи в поликлинике не подозревают о наличии опухоли. В связи с этим в ряде стран (Италия, Франция, Германия, Япония, США) проводится активная работа по выявлению опухолей у детей в ранней стадии заболевания. Для этого используются различные методы, в том числе и ультразвуковая диагностика.

3) знание организации онкологической помощи и быстрое направление больного по назначению; 4) тщательное обследование каждого больного, обратившегося к врачу любой специальности, для выявления возможностей злокачественной опухоли. В трудных случаях диагностики необходимо думать о возможности атипичного или осложненного течения злокачественной опухоли, в максимально короткий срок ставить диагноз и не приступать к лечению, не уточнив его, для чего следует всесторонне обследовать больного с привлечением более опытных специалистов. Онкологическая настороженность в педиатрической онкологии базируется в основном на этих же принципах, с учетом ряда особенностей, связанных с опухолевым процессом у детей.

Распознавание ранних форм злокачественных опухолей у детей облегчается тем, что в детском возрасте имеется пять основных локализаций злокачественных новообразований. Главным образом поражаются органы кроветворной и лимфатической систем, центральная нервная система, глаза, органы и ткани забрюшинного пространства (опухоли почек, нейробластомы) и костная система. Именно знание симптоматики этой группы опухолей в первую очередь необходимо врачу, обследующему ребенка. Крайне редко, в качестве казуистических случаев, встречаются у детей опухоли, так широко распространенные у взрослых (рак желудка, легких, матки и др.).

Вопрос о предраковых заболеваниях у детей находится в стадии изучения. Предполагается, что к предопухолевым заболеваниям следует отнести пороки развития, врожденные уродства. Проводятся специальные конференции, посвященные этому вопросу (совместная программа исследований США и Японии в Токио в 1965 г.). Имеются довольно многочисленные, правда, в основном одиночные случаи, о которых сообщается в печати. Так, Miller (1967) описывает несколько случаев сочетания лейкоза с болезнью Дауна, врожденными анеуплоидиями, транслокациями, синдромами Блума и Фанкони, а также тяжелой врожденной иммунологической недостаточностью. Он же указывает на совпадение опухоли Вилмса с различными дефектами и считает, что такие совпадения не так редки, чтобы быть случайностью. Данными о сочетании злокачественных опухолей с врожденными уродствами располагает и Dargeon (1960), который обнаружил врожденную стриктуру уретры при неврогенной опухоли и ретикулосаркому брюшной полости при дефекте барабанной перепонки.

Опухоль Вилмса сочеталась в одном случае с эмбриональной грыжей, в другом - с врожденной асимметрией скелета. Подобные случаи описаны и другими авторами (И.Ф.Пожарийский, 1932; МАСандлер, 1959; Campbell, 1957; Collins, 1964). Но пока накоплено слишком мало фактов, чтобы считать пороки развития предопухолевыми заболеваниями у детей. Только в отношении пигментной ксеродермы, тератоидных опухолей (в основном крестцово-копчикового региона) и полипоза кишечника мы имеем право утверждать, что они являются предопухолевыми заболеваниями. Хотя, конечно, каждое сочетание порока развития с опухолью или заболеванием, на фоне которого у ребенка возникла опухоль, должно обязательно фиксироваться.

Организация онкологической помощи в педиатрической онкологии еще полностью не завершена. Созданы детские онкологические отделения в крупных городах. В ближайшие годы планируется открыть еще ряд таких отделений в других городах. Опыт работы показывает, как необходима противораковая организация в педиатрии. Результаты работы противораковой организации в Москве и Московской области с 1966 г. свидетельствуют о том, что за небольшой срок можно добиться обнадеживающих успехов. Так, процент поступления детей в отделения из Москвы и области в целом «шедших стадиях

снизился а первые три года почт вдвое. Это связано со многими факторами, например, с проведением санитарно-гигиенической работы об опухолях у детей среди родителей, с повышением квалификации врачей по детской онкологии и также с тем, что теперь врачи знают структуру метрической организации по борьбе со злокачественными опухолями и поэтому могут быстро направить ребенка с подозрением на опухоль в детский онкологический кабинет или в специальное отделение.

Если по каким-либо причинам ребенка не удастся направить в специализированное онкологическое отделение, то в настоящее время наиболее целесообразно поместить его в онкологическое отделение и в отдел взрослых. Наше обследование ряда детских онкологических учреждений показывает, что квалифицированная помощь ребенку может быть оказана только в онкологическом учреждении, где имеется полный арсенал диагностических и лечебных средств, необходимых для комплексного обследования и лечения. Мы не раз убеждались, что дети,

находящиеся на излечении в детских больницах, детских хирургических отделениях, не получали комплексного лечения в основном из-за того, что эти больницы не оборудованы современной аппаратурой и не имеют соответствующих квалифицированных специалистов (отсутствие необходимого количества специалистов лучевой диагностики, радиологов, химиотерапевтов, современной аппаратуры для лучевой диагностики и лечения и т.д.).

С самого рождения дети постоянно находятся под наблюдением педиатров: врача женской консультации, родильного дома, детской поликлиники, яслей, врача детского сада и, наконец, школьного врача. До 14-15 лет ребенок, как правило, проходит осмотры чаще, чем взрослый человек за всю свою остальную жизнь. Из-за этого в педиатрии нет надобности в профилактических осмотрах, существующих для взрослых, с целью выявления предонкологических заболеваний и онкологических поражений на ранних стадиях, нет необходимости в комплексных осмотрах для выявления не только онкологических, но и гинекологических, хирургических заболеваний и туберкулеза. Не нужны и целевые осмотры определенных групп населения для обнаружения одной-двух локализаций возможного ракового поражения. Ребенок постоянно находится под наблюдением врача, при этом особое значение приобретает индивидуальный профилактический осмотр на злокачественную опухоль, проводимый в поликлинике или больнице, куда ребенок обращается по поводу любого заболевания или для контрольного обследования. Частота контакта врача с ребенком намного превышающая частоту встреч врача со взрослыми, является залогом более раннего выявления предполагаемого опухолевого процесса.

Важно помнить, что за многочисленными или, наоборот, немногими признаками заболевания, необъяснимыми симптомами, необычным течением заболевания может скрываться рак. Когда ряд признаков заболевания трудно объяснить и характерное для детского возраста заболевание протекает нетипично, в первую очередь следует исключить возможность наличия у ребенка злокачественной опухоли. В таких случаях, необходимо тщательное обследование не для того, чтобы искать рак, а для того, чтобы его исключить. С этой целью надо организовать консультацию с опытными специалистами, желательно с детскими онкологами, и всесторонне обследовать ребенка, что возможно в любом онкологическом отделении.

Обследование должно быть проведено в максимально короткие сроки, так как без установления диагноза невозможно целенаправленное эффективное лечение. Велико значение ранней диагностики в медицине. Педиатры-онкологи приравнивают распознавание опухолей у детей к диагностике острых Хирургических заболеваний. Так, при опухоли Вилмса основным принципом деятельности большинства онкологов-педиатров является ранняя диагностика и немедленная операция. От момента обнаружения опухоли в брюшной полости до оперативного вмешательства должно пройти как можно меньше времени. По мнению Dargeon (1960), дети должны быть оперированы через 12-16 часов. Только в некоторых случаях, считает он, после обнаружения опухоли можно выжидать более 24 часов.

Применительно к практике педиатрической онкологии принципы онкологической настороженности могут быть сформулированы следующим образом:

- i) наличие симптоматики и течения основных 5 групп опухолей, встречающихся у детей; и необходимость онкологической помощи, в частности своевременное направление ребенка к специалисту

ii) необходимость ранней диагностики и своевременного лечения злокачественных опухолей

iii) необходимость ранней диагностики и своевременного лечения злокачественных опухолей и при неясной клинической картине необходимо проведение обследования ребенка с подозрением на злокачественную опухоль в максимально сжатые сроки по принципу неотложной помощи; с этой целью в сложных для диагностики случаях следует привлекать к исследованию различных специалистов, а при необходимости направлять больного в специализированное учреждение

iv) роль массовой пропаганды в борьбе с раком среди населения с целью повышения уровня санитарно-просветительской работы среди населения, она способствует более раннему обращению за медицинской помощью, в санитарно-просветительской работе об образовании детей как нигде необходимо чувство меры, т.е. тщательно продуманная пропаганда строго определенных сведений. Ни в каком случае нельзя напугать, надо только привлечь внимание

родителей к болезни ребенка. И вся эта работа должна быть проникнута оптимизмом. "Знай, помни о раке, но не думай о нем, знай, что рак у детей крайне редкое заболевание, но оно может быть, и с ним можно бороться" (И. Камерон. "Правда о раке". М., 1962).

Другой не менее важной проблемой являются трудности диагностики злокачественных опухолей у детей. Трудности диагностики опухолей у детей связаны:

1) с невозможностью получения анамнеза от самого пациента. В самом деле, маленькие дети не могут передать свои ощущения, свои представления о происходящем с ними. У более старших детей эти сведения получить можно, но они нередко могут быть искажены. Это зависит и от своеобразного отношения к болезни у детей (как часто наши тяжело больные дети на вопрос "Как себя чувствуешь?" отвечают: "Хорошо"), или от того, что дети это делают нарочно, боясь диагностических исследований и процедур. Отсутствие в большинстве случаев субъективного анамнеза (по сравнению со взрослыми больными) крайне затрудняет диагностику. Анамнез, полученный от родственников, далеко не равноценен анамнезу, собранному у больного. В большинстве случаев дети не предъявляют жалоб. Конечно, и у них имеются явления дискомфорта и целый ряд симптомов, которые помогли бы врачу в установлении диагноза, но, к сожалению, дети часто не могут рассказать о своих ощущениях, не могут передать нюансов в своем состоянии, как это может сделать взрослый. Дети сообщают только о резких ощущениях и изменениях своего состояния. Но даже в таких случаях их рассказ не всегда бывает верен. В большинстве случаев поводом обращения к врачу являются не жалобы ребенка, а изменения в его внешнем виде, состоянии, поведении или появление объективно регистрируемых признаков заболевания. Отсутствие субъективного начала в жалобах, а также рассказа об ощущениях больного крайне затрудняет постановку диагноза.

2) педиатр сталкивается с малым числом визуально наблюдаемых злокачественных опухолей. Если у взрослых распространены такие опухоли как рак кожи, рак молочной железы, рак шейки матки, то у детей эти опухоли встречаются как казуистика. Визуальные формы опухолей позволяют более успешно ставить своевременный диагноз (это, например, касается женщин, у которых развивается рак шейки матки и рак молочной железы). Из

клиниках. Связано это со многими причинами (онкология в свое время выделилась из общей хирургии, а гемобластозы изучались в клиниках внутренних болезней; особенности клиники, течения и лечения гемобластозов делают их ближе к терапии, а не к хирургии), но они и привели к тому, что только в единичных онкологических учреждениях лечатся больные с гемобластозами. Вместе с тем в педиатрической онкологии это большая, серьезная и трудная глава. И в этой области получены обнадеживающие результаты. Однако своеобразие этиологии, течения этих заболеваний, диагностики, лечения и прогноза ставит эту группу заболеваний на особое место.

5) с множеством "масок" под которыми скрываются злокачественные новообразования у детей. Например, только что упоминавшиеся системные заболевания нередко протекают под видом различных "лимфаденитов". Мы часто наблюдали детей, которые длительное время лечились педиатрами с диагнозом: "банальный лимфаденит", "регионарный лимфаденит" и у которых при пункции увеличенного лимфатического узла был установлен лимфогранулематоз. Острый лейкоз может протекать под видом безобидной "ангины", или приниматься за артрит. Нередко опухоли у детей длительное время (речь идет об опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства) принимаются за рахит, болезнь Гиршпрунга, гепатоспленомегалию и т.д. При остром начале заболевания ставится диагноз "острого живота" и таких больных не так редко оперируют. Часто системные новообразования первоначально "прячутся" за инфекционным заболеванием. Тут следует указать, что в ряде случаев это действительно связано с чрезвычайной схожестью клинических признаков этих разных заболеваний, но в большинстве случаев, как это вообще наблюдается во всех областях детской онкологии, с отсутствием онкологической настороженности по отношению к ребенку. Именно поэтому⁷ первичный диагноз у детей с опухолью в 87% случаев оказывается диагнозом неопухолевого заболевания. Огромное значение в этом плане приобретает знание дифференциальной диагностики многочисленных заболеваний детей, различных симптомов и синдромов.

6) с необходимостью применения анестезиологического пособия почти при всех диагностических процедурах. Мы хорошо знаем, что взрослого человека почти всегда можно убедить, что некоторую болезненность он должен перенести в связи с некоторыми диагностическими процедурами (не говоря уже о

риятных ощущениях): инъекции (внутримышечное и
 ннуфинснос введения), пункции, эндоскопические процедуры,
 •НПГОГрафии и многие другие. При этом мы можем надеяться на
 ГО 'пи взрослый больной примет по нашей просьбе определенную
 вы к-ржит достаточное время положение, необходимое для
 нания. У детей этого добиться в большинстве случаев нельзя.
 вы (ьвасп лишь негативное отношение ребенка к врачу, при
 і т.и ностическое исследование не бывает качественным, а
 ! [с удается провести совсем. В связи с этим в детской
 •й клинике большинство диагностических
 ю проводится под общим обезболиванием.
 пне Ылю но всех случаях, где это возможно, проведение
 мсплю ряда диагностических процедур (например,
 к'нис диагностического средства, пальпация
 но применением миорелаксантов, костномозговая
 юмбальная пункция, пункция подключичной вены
 имескис пункции). Необходимость анесте-
 ири яиа] ностических процедурах у детей
 бывание ребенка и больнице не должно
 Фимтнмми процедурами, оставляющими

ИВССТИ К полной

Ш и пи ш ш \

і і своей работы

приемы Г" изатью ших

ими ирам І і і ПОЧТИ

ривно, накап Іивая опып в их wai n<

и < ними иболсваниями врач н

М медици!

ПЛО| ИЮ І In нашим

ЮЩИХ и

ими

Іниями вою ра) тчную по і

ность, Те же врачи, которые наблюла ж ных,

[ь с одной двумя локализациями 01

Іным обра юм с пейкозами.

Гаким образом, отпадает наиболее простой и элементарный
 иагностики по сходству, который заключается в "подведении

данного случая под известную нозологическую единицу" (В.Х.Василенко, 1959). Врач, встречавший злокачественные заболевания у ребенка, будет искать схожие симптомы, клиническую картину и течение заболевания, которые помогли бы ему поставить диагноз.

Здесь мы сталкиваемся еще с одной трудностью педиатрической онкологии - отсутствием личного опыта у врача в распознавании и лечении злокачественных опухолей у детей. Это положение усугубляется и чрезвычайно малым количеством руководств, которые помогли бы врачу в диагностике и лечении опухолей у детей. Восполнить отсутствие личного врачебного опыта можно систематическим повышением знаний педиатров и онкологов бесплатно на циклах и на рабочих местах в специализированных отделениях. Ценную инициативу в этом отношении проявляет кафедра детской онкологии РМАПО (заведующий - академик РАМН, профессор ЛАДурнов).

Диагностика всегда тесно связана с деонтологией. Дети часто негативно относятся к осмотру врача, и нужна большая неподдельная любовь к детям для преодоления этого негативизма, завоевания доверия маленького пациента. К ребенку необходимо подходить с открытым сердцем - только тогда он ответит взаимностью. Педиатр должен быть столько же врачом, сколько и педагогом.

Таким образом, можно сформулировать основные принципы диагностики опухолей у детей.

По отношению к ребенку, как и к взрослому, также необходима онкологическая настороженность. В связи с этим каждый врач, обследующий больного, должен знать симптоматику и течение злокачественных новообразований в детском возрасте. При любом осмотре ребенка необходимо обращать особое внимание на места основных локализаций злокачественных опухолей у детей (осмотр и пальпация лимфатических узлов, печени, селезенки, методическая пальпация живота, ректальное пальцевое исследование). Такие осмотры следует проводить регулярно, не реже одного раза в 2 месяца на первом году жизни ребенка; один раз в квартал в возрасте ребенка от 1 года до 5 лет включительно и раз в полгода - в последующем. Практически детей так и осматривают в наших детских учреждениях, но важно, чтобы при этом каждый осмотр ребенка осуществлялся с позиций онкологической настороженности.

В этой связи необходимо обращать внимание на необычные признаки болезни, на нехарактерное течение любого заболевания в любом возрасте и всегда искать объяснение этим необычным симптомам. "Но и нахождение удовлетворительного объяснения и шпичского синдрома не должно исключать мысли о злокачественности новообразования. Часто симптомы рака, которые встречаются обычно в поздние сроки, внезапно ярко проявляются в некоторых случайных обстоятельствах, таких, как травма, понижение температуры и т. д. (Dargeon, 1960).

Правильное использование диагностических методов и различные схемы обследования в каждом отдельном случае индивидуальны. Одному ребенку для постановки диагноза необходим минимальный объем исследований, другому - комплекс различных методов исследований. В одном случае можно обойтись простейшими приемами, в других случаях требуется инструментальное обследование. Задача врача - выработать разумный план обследования, в постановке диагноза. Правильный и наш врачебный девиз.

1 • in «ТОГО» ЮВЭНИЯ подозрение на
 иную он нято необходимо направить
 • рационального
 его комплекса
 исследований union, что диагностических

ни

Поэтому при установлении точного диагноза возможно лучевое и хирургическое лечение. Этот принцип должен особенно тщательно выполняться при диагностике и лечении опухолей у детей.

Мы уверены, что соблюдение изложенных выше принципов диагностики опухолей у детей позволит добиться своевременного выявления опухолевых заболеваний, а следовательно, будет способствовать более успешной борьбе со злокачественными новообразованиями у детей.

Глава восьмая. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Несколько условно, но начало современного периода лечения злокачественных опухолей у детей можно с полным правом датировать 1976 годом - началом последней четверти XX века. К этому времени колоссальный объем и темп научно-технического прогресса получил материальное воплощение и в медицинской науке и технике в виде диалектического, скачкообразного развития технической вооруженности медицины, резкого расширения арсенала противоопухолевых воздействий, открывших новые методические и методологические подходы в лечении столь грозных заболеваний.

Новая диагностическая аппаратура, методы обезболивания и интенсивной терапии дали мощный толчок к расширению возможностей хирургического воздействия при таких локализациях опухолей, при таких масштабах поражения и при таких ситуациях (возраст, ослабленность больного, большой объем оперативного вмешательства, длительность общего обезболивания), каждая из которых в прежние времена могла затруднить и сделать нереальной радикальную помощь онкологическому больному детского возраста. На смену рентгенотерапии пришла мегавольтная лучевая терапия. Монохимиотерапию сменила курсовая комбинированная химиотерапия, состоящая из несколько полихимиотерапевтических циклов, появились и стали применяться в клинике средства иммунотерапии.

Накопленный опыт воздействия на опухоль отдельными методами лечения, имеющими свои показания и противопоказания (в зависимости от стадии процесса, общих симптомов, прогностических факторов, позволил поднять теорию терапии опухолей у детей на новую ступень, что выразилось в создании этапного и программного лечения. При ряде наиболее многочисленных и трудных для лечения опухолей кроветворной и лимфоидной ткани стали создаваться программы лечения, включающие несколько этапов: индукцию - наведение лечебного эффекта, консолидацию - закрепление полного лечебного эффекта,

рсиндукцию - терапевтическое воздействие через определенные пшервалы времени (с учетом клеточной кинетики опухолевого РОСГВ) ДЛЯ предотвращения рецидивов.

Комплексное воздействие на организм больного разных і он химиотерапевтических агентов и лучевой терапии привело і П.Ккi шению опыта наблюдений относительно развития реакций И ОС южнений в процессе комплексного лечения и заставило ра (работать специальные лечебные, корригирующие и профи [актические мероприятия. Обязательность проведения in Іскского противоопухолевого лечения для достижения •радикации (искоренения) опухоли и вместе с тем іі І>жн кчшсть реакций и осложнений, которые необходимо к и |чть и п редотвратить современному врачу, посягнувшему иг опухоли у ребенка, заставили нас посвятить этому nan in і чану.

ни груд на работа онколога-педиатра. Тяжесть і на ребенка, трагедия его семьи глубоко им три ном он не должен терять веры, сил, икя Любая возможность, каждый і n I. in пользованы, а самый і иг и иубокого оптимизма

ши опухолей у детей,
мп і пн К-ЛСНИЯ).

• НС ГО ЫКО

НІ 1и|ц||\,пт. • іНІС 11НЛПТ, НО И СТК пни п.пип
щи І | ірilll ііі і і n n n ЮН

II і ІоII

ІМІІНІН і

ІІІІІН ІМН і
-і.і.м, n і і.і.іі К И Mill Tіl pіlllOfin

pi.in

і m владеть ними мсто тми Ви • жм гь ной і in пин т итии те неоднокра гно будем подчеркивать гаі онечном она во многом решает успех в борьбе со шокачественными to Іями у детей.

Одним из неперменных факторов, обеспечивающих наиболее ациональное лечение опухолей у детей, является его комплексность.

Только сочетание хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения позволяет добиться наилучших результатов. Подчеркивая комплексность, взаимосвязь методов терапии, мы, однако, в силу удобства изложения ниже рассматриваем их раздельно.

Если хирургия детского возраста "является по сути дела общей и частной хирургией, смещенной в детский возраст" (С.Я.Долецкий, Ю.Ф.Исаков, 1970), то хирургия в детской онкологии совмещает в себе и педиатрию, и детскую хирургию, и онкологию. По существу она является частью любой из этих наук, качественно отличаясь от них, но используя методы и средства тех и других.

На предоперационное состояние ребенка большое влияние оказывает предшествующая операции гормональная терапия, лучевое или лекарственное лечение. Помимо этих факторов, общий тяжелый фон создает сама опухоль, имеющая склонность к генерализации и метастазированию. С распадом опухоли нарастает интоксикация. Распространение процесса в легкие, а также в ткани средостения усиливает дыхательные расстройства. У детей нередко возникают сопутствующие заболевания: рахит, экссудативный диатез, тонзиллит, гнойничковые поражения кожи и слизистых оболочек.

В свете всех перечисленных нарушений, происходящих в организме больного ребенка и прогрессирующих с каждым днем, следует ответить на вопрос: как относиться к выработанным практикой детской хирургии абсолютным противопоказаниям к проведению наркоза и операции?

Ответ может быть лишь один. Сказанные противопоказания становятся относительными, как и само понятие "плановая операция" у больного злокачественной опухолью. В ряде случаев анестезиолог и хирург сопоставляют риск упустить момент своевременного оказания хирургической помощи больному (и, таким образом, лишить его> всяких надежд на выздоровление) с риском потерять больного в ближайшем послеоперационном периоде от осложнений, обусловленных состоянием больного до операции.

Переливание компонентов крови (плазмы, лейкоцитарной и эритроцитарной взвеси, плазмы, обогащенной лейкопоэтинами, альбумина и гамма-глобулина), а также белковых гидролизатов производят в случае упорной лейкопении и гипопроотеинемии. Эти

I > ic i на используются в комплексе лечебных мероприятий для борьбы с интоксикацией.

Устранение интоксикации требует комплексных средств. III ±. но выяснить кислотно-щелочное состояние крови. По нашим ИИМЫМ, у большинства детей, страдающих злокачественным новообразованием, до операции имеется склонность к потере i буферной емкости, умеренному сдвигу pH в кислую сторону, т.е.

- ИИ щеческому ацидозу. В связи с этим, наряду с проведением гипосенсибилизации (антигистаминные препараты, кальций) л-1 и роводить меры по ликвидации нарушений окислительно-пновнн гсльных процессов (двууглекислая сода, кокарбоксилаза, ни ii,i, АТ Ф). В комплекс средств общесоматической подготовки m iii'i.Моi и другие симптоматические меры, направленные на тли чиню или улучшение функции печени, почек, легких и

Иi менее важной задачей анестезиолога в период подготовки i i операции является выбор рациональной схемы

ИИ ic net юередственной фармакологической подготовки непринятыми требованиями к ней являются

И ч'.шквнлизирующее действие, торможение Ф и I трных реакций, уменьшение потребления

не их аналгетической активности, снижение с'ппистых оболочек дыхательных путей.

i вердого убеждения в том, что ребенок ш жен знать в отношении оперативного

ом кидает необходимость в проведении ню той подготовки. Однако нельзя

»ш для ребенка в день операции i екция, насильственный метод

ii тать бурное проявление •пи к резкому повышению

i вплоть до гибели ребенка III) II связи с этим возникает

смы премедикации :i п i i седативный и

юi пчссскими

ишюн. Для

line преимущества

'спок,

тем больше показаний для проведения интубации (В.М.Балагин, 1966). Мы руководствуемся следующими абсолютными показаниями для эндотрахеального способа анестезии: все оперативные вмешательства со вскрытием брюшной и плевральной полостей; оперативные вмешательства на голове, шее, в полости рта; оперативные вмешательства, проводимые в положении ребенка на боку, животе, с опущенным головным концом операционного стола, т.е. в положениях, ограничивающих естественную вентиляцию легких; оперативные вмешательства, связанные с опасностью кровопотери и шока; оперативные вмешательства длительностью более одного часа.

Оперативная техника и тактика у онкологических больных имеют отличия. У детей преобладают опухоли, расположенные в трудно доступных для хирурга областях. При опухолях у детей хирург всегда встречается со смещением органов, тканей, магистральных сосудов, особенно при нейрогенных опухолях. Опухоли сильно кровоточат, ибо сосуды гипертрофированы. Часто хирург отказывается от радикальной операции именно из-за боязни массивного кровотечения. И действительно, хирург впервые оперирующий ребенка с забрюшинной опухолью, видит сложную картину: крупные извитые вены, превышающие в диаметре 1 см, переплетаются между собой и при малейшей манипуляции начинают кровоточить. Нередко в таких случаях хирург теряет, начинает искать место кровотечения, накладывает зажимы на вены, а их тонкие стенки рвутся и кровотечение усиливается.

Чтобы избежать таких осложнений и предупредить кровопотерю у ребенка (у онкологического больного это тем более важно, ибо почти всегда до операции имеется анемия), целесообразно во всех случаях сложных оперативных вмешательств предварительно мобилизовать магистральные сосуды, хирург более спокоен, когда глазом контролирует входящие и выходящие основные сосуды. Но для того, чтобы выщелить эти сосуды, часто приходится манипулировать с расширенными венами, мелкими периферическими сосудами, которые могут быть ранены даже при самой бережной технике. В связи с этим и-после выделения магистральных сосудов не исключено кровотечение из более мелких.

Существенную помощь оказывает и нейролептанальгезия (НЛА). Снижение артериального давления до низких цифр снимает остроту кровотечения до минимума и даже при самых сложных операциях удается во многих случаях оперировать на "сухом поле".

И в этих наблюдениях операция при использовании
на 11-х и 1С и г. 11 шибгзии и иногда проводилась при артериальном давлении
60-70 мм ртутного столба и ниже (А.И.Салтанов). Разумеется, с
целью предупреждения кровотечения и его остановки
применяются и обычные методы: переливание свежей донорской
крови, применение глюконата и хлорида кальция, больших доз
МГтамина С, эpsilon-аминокапроновой кислоты.

Кобоско возникает вопрос о подходе к труднодоступным областям.
Г(in \ и | х > слых разработаны разнообразные доступы, то у детей
при опухолях брюшной полости и забрюшинного пространства
" 11 • i \ к > П юти всегда срединную лапаротомию. Ее преимущества
исследованы В.И.Лебедева (1968).

И трансперитонеальный доступ дает возможность
взаимоотношения опухоли с окружающими
органами и тканями. Уже по вскрытии брюшной полости можно
оценить возможность операции, изучив распространение опухоли
по артерияльным сосудам. При вскрытии брюшной
полости возникает вопрос и об объеме операции, так как становится
вопрос о лечении органов и тканей в опухолевый процесс.

Иммунные расположенные опухоли часто спаяны с органами
брюшной полости (печенью, кишечником, селезенкой, а также
почкой, надпочечником), нередко прорастая их
стенки и поэтому позволяет под контролем глаза отделить
опухоль от органов, а при необходимости резецировать их.

Важно отметить, что в некоторых случаях их пере-
существляются при трансперитонеальном
доступе небольших опухолей через поясничный
> \ мин. п.п., так как расстояние между гребешком

- и чужой дугой у ребенка мало. Кроме того,
расстояние невелико, что облегчает доступ к
поясничному

поясничному пространству и забрюшинного
пространства до лобка. И

и Путь всегда достаточным для
операции и ушивать в ране, без труда
удалять опухолевые ткани.

и и " и ическую операцию, хирург
попытке расширенного
доступа поднимая более половины

общим оперативным

вмешательством. В связи с этим подготовка к операции должна всегда быть радикальной.

При любой онкологической операции необходимо взятие материала для гистологического исследования, что является непреложным законом. Заключение патоморфолога позволяет решить вопрос о дальнейшей целенаправленной терапии, выборе лекарственного препарата. Это необходимо и в тех случаях, когда ткань микроскопически выглядит непохожей на опухоль. Например, лимфосаркома и лейкоэмическая инфильтрация по внешнему виду могут выглядеть как банальная гиперплазия лимфатических узлов (Daigeon, 1960).

Иногда хирургу во время операции приходится решать вопрос об объеме оперативного вмешательства в зависимости от результатов гистологического исследования опухоли. В таких случаях приходит на помощь экстренно производимая биопсия (цитобиопсия). Однако при цитобиопсии не всегда могут дать точный и правильный ответ. Тем более это трудно при опухолевом процессе у ребенка, когда общеизвестные трудности морфологического диагноза сталкиваются с неопределенностью диагноза при цитобиопсии. Именно поэтому во многом вопрос должен решаться на основании клинического исследования ребенка до операции, операционной находки и макроскопического вида опухоли и сложившейся во время операции ситуации. "Хирург должен предвидеть возможности внезапного, неожиданного, а иногда и критически тяжелого положения, возникающего во время операции при новообразованиях у детей, и быть подготовлен до операции к подобным непредвиденным обстоятельствам" (Dargeon, 1960).

Желательно, чтобы на операции присутствовал морфолог. Он может видеть взаимоотношения опухоли и органов, действительную величину и форму опухоли (после удаления опухоль нередко меняет и форму, и размеры), что впоследствии облегчит трактовку данных гистологического исследования, кроме того, если речь идет о биопсии, морфолог может избрать те участки тканей, которые с его точки зрения более необходимы для гистологической оценки новообразования.

Рекомендуется иметь в одном блоке с операционной вдмнату для проведения цитобиопсии, что позволяет экономить время.

Продолжительность операции является безразличной. В детской хирургии принцип "чем меньше времени затрачено на

проведение оперативного вмешательства, тем лучше результаты" является важным. Вот почему "стандартная" часть операции (вскрытие и закрытие брюшной, грудной, черепной полостей) должна занимать как можно меньше времени. Детальная отработка стандартных для многих опухолей этапов операции, четкое взаимодействие операционной бригады позволяют экономить время для основных моментов операции и в первую очередь для манипуляций на магистральных сосудах, когда не должно быть никакой спешки.

Желательна стабильность операционной бригады. Слаженность, многолетняя совместная работа, взаимопонимание являются немаловажным фактором, влияющим на исходы операции. Это особенно важно для детской онкологии, где каждая операция отличается от другой. Хирургический раздел детской онкологии - это большая хирургия у маленьких детей.

Не менее важен и специализированный уход за ребенком, оперированным по поводу опухоли. Специальная подготовка среднего и младшего персонала отделения крайне важна со всех точек зрения. Знание возможных осложнений, их проявлений необходимо как врачу, так и медицинской сестре. Часто именно сестре может увидеть предвестники осложнений и вовремя сообщить о них.

Врач, назначающий или проводящий лучевую терапию у ЮЖен придерживаться следующих положений. При НИИ |учевого лечения должно быть доказано путем от< РАЦИОННОЙ ИЛИ пункционной биопсии, что у ребенка имеется опухоль, требующая лучевого воздействия. Проведение лучевой терапии к нпп и к и о чип! поза следует считать недопустимым. Прибегать к ПВКОМ) ЮЧениЮ и> (можно только в исключительно редких случаях по< ие вторичного консилиума различных специалистов. Об |учение во 11 но быть строго дозированным и индивидуализированным в зависимости от состояния ребенка, его возраста и чувствительности опухоли. Лечение проводится при строгом систематическом контроле состояния периферической крови (не менее чем 1 раз в 3-4 дня), контроле костномозгового кровообращения. Необходимо проведение общеукрепляющего и симптоматического лечения для предупреждения и ликвидации лучевых поражений. С ЭЮИ целью в отделении создают режим, предусматривающий длительное пребывание детей на воздухе, назначают диету, богатую белками, и

интенсивно проводят дезинтоксикационную терапию (по показаниям). План лучевой терапии, показания к ней, длительность, дозировки должны быть разработаны бригадой специалистов, лечащих ребенка (хирурга, педиатра, лучевого терапевта, химиотерапевта, патоморфолога). Лучевое лечение является частью комплексного и наибольший эффект от него следует ожидать, когда группа специалистов определит его место в плане комплексного лечения. Применяемая во многом по общим принципам лучевого лечения у взрослых, лучевая терапия у детей должна проводиться с учетом особенностей действия ионизирующей радиации на растущий организм ребенка. В этом специфичность ее у детей. Детский онколог всегда должен иметь в виду и учитывать и отдаленные последствия лучевой терапии у детей.

Невысокая избирательность противоопухолевого действия используемых в клинике препаратов вынудила онкологов попытаться усилить терапевтический эффект путем их комбинированного применения. При комбинации отдельных препаратов нередко реализуются свойственные каждому противоопухолевому агенту характерные особенности, что и вызывает аддитивное и синергичное действие применяемых соединений. Важным стимулом для разработки комбинированной химиотерапии (полихимиотерапии) явилось изучение характера митотического цикла опухолей в эксперименте и клинике, а также избирательности противоопухолевого действия препаратов при различных фазах цикла развития клетки.

В основе комбинированной химиотерапии лежат 3 принципа.

Первый принцип - использование препаратов, эффективных при данной локализации опухолей. При комбинации препаратов, неэффективных при данной локализации, значительно реже удастся получить потенцирующий противоопухолевый эффект каждого из компонентов. Однако из этого принципа могут быть исключения. Например, раздельное применение нитрозометилмочевины и циклофосфана при плоскоклеточном раке легкого неэффективно, а при их комбинированном применении наблюдается объективный противоопухолевый эффект, достигающий 2,7%.

Второй принцип - применение препаратов различного механизма действия. Целью применения препаратов с различным механизмом действия является создание метаболических "блоков" на разных этапах метаболизма опухолевых клеток или воздействие на разные субстраты опухолевых клеток, например, на ДНК, РНК.

рибосомы и прочее. Препараты с различным механизмом действия могут вызывать в организме сходные или отличающиеся друг от друга эффекты, но одинаковые побочные явления. Например, 1-цклофосфан, метотрексат и 6-меркаптопурин обладают различным механизмом действия, но их побочное влияние на кроветворение одно, в связи с этим при комбинированной химиотерапии всегда надо учитывать их суммарное угнетающее действие на кроветворение. Зачастую, для щажения кроветворной системы применяют разовые и суммарные дозы вышеуказанных препаратов (например, цклофосфана, метотрексата, 6-меркаптопурина), что и приводило к снижению эффективности комбинированного действия препаратов в плане эрадикации (искоренения) опухолевого

И в фактической работе при комбинированной химиотерапии надо учитывать третий принцип полихимиотерапии, который заключается в том, что желательно применение в комбинации препаратов, каждый из которых токсически действует только на один элемент организма, то есть обладает различным механизмом действия. Поддержание этого принципа дает возможность применять высокие и полные дозы, без риска суммации побочных эффектов из компонентов. Например, одни препараты угнетают кроветворение, другие - повреждают желудочно-кишечный тракт, третьи - поражают нервную систему. Исследования противораковой активности и начисленные исследования в области исследования Skipper и других авторов свидетельствуют о следующих положениях: комбинация препаратов может привести к увеличению продолжительности жизни животных с лейкозом. Исследования числу лейкозных животных, получивших комбинацию препаратов, показали, что комбинация препаратов может уничтожить лейкозные клетки и даже вплоть до полного излечения. В литературе описаны случаи, когда комбинация препаратов уничтожила опухоли, в то время как каждый препарат по отдельности лишь определенную часть из общего числа опухолей. * Животные, получившие комбинацию препаратов, выжили в то время, когда животные, получившие каждый препарат по отдельности, погибли. * Соотношение к профилактической химиотерапии в онкологии является весьма спорным. (Важно это с тем, что в большинстве случаев опухолей вопрос о послеоперационной

химиотерапии не вышел из стадии, когда оправданы специальные клинические исследования, организуемые в порядке изучения возможностей профилактической химиотерапии" (Н.И.Переводчикова, 1976).

Но это касается лечения опухолей у взрослых. Активные исследования в области детской онкологии, развернувшиеся в последние годы, доказали эффективность и необходимость профилактической химиотерапии при злокачественных опухолях у детей. Именно благодаря профилактической химиотерапии удалось добиться хороших результатов при лимфогранулематозе, ретинобластоме, опухоли Вилмса, гистиоцитозах и ряде других опухолей у детей. Необходимость профилактической химиотерапии у детей доказана многими рандомизированными исследованиями, в том числе и нашими.

Возможно скептическое отношение к профилактической химиотерапии у взрослых вызвано тем, что те новообразования у взрослых, которые подвергаются оперативному лечению (рак желудка, кишечника, легких, пищевода, матки и др.) вообще малочувствительны к лекарственному лечению. У детей же опухоли, как правило, высокочувствительны к лекарственному воздействию.

Основные принципы профилактической химиотерапии, сформулированные Л.ФЛарионовым (1968), сводятся к следующим положениям:

- 1) настойчивость и повторность химиотерапии;
- 2) проведение повторных курсов лечения до наступления рецидивов и метастазов;
- 3) при наступлении полной регрессии опухоли профилактическая химиотерапия должна проводиться 2-3 года;
- 4) интервалы между курсами можно варьировать индивидуально.

Дозы противоопухолевых препаратов рассчитываются двояко. В нашей стране до последнего времени (а также в некоторых зарубежных странах) доза препарата рассчитывается на 1 кг массы тела. В последние годы все чаще можно увидеть расчет лекарственных препаратов на квадратный метр поверхности тела. Считается, что это более точный расчет. Для перевода одних расчетов в другие служат таблицы и номограммы. Большинство наших онкологических учреждений до настоящего времени пользуется расчетами препаратов на массу тела (как взрослого, так и ребенка). Но по-

пациенту, постепенно произойдет переход к расчетам на поверхность тела.

До 1976 года мы пользовались схемой оценки результатов лечения, предложенной В.И.Астраханом(РОНЦРАМН).

В настоящее время мы пользуемся методикой-рекомендацией, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (M.Гарин, Н.Н.Трапезников, 1978), которая формулируется следующим образом:

а) полный эффект означает исчезновение всех опухолевых очагов (всех измеряемых опухолей), определяемое дважды, не менее, чем 4 недели;

частичный эффект - уменьшение всех измеряемых опухолей не менее, чем на 50% или более, определяемое дважды, не менее, чем 4 недели; при этом не должно констатироваться

увеличение размеров опухолевых очагов;

частично-стабильное состояние - уменьшение опухоли менее, чем на 25%;

стабильное состояние (отсутствие появления новых опухолевых

увеличение размеров опухолей на них опухолевых очагов.

стабильное состояние, чем на 50% не оценивается как стабильное состояние опухоли менее, чем на 25% не

более двух взаимно перпендикулярных, узнавать площадь и носить площади, а не включать в расчеты не

Н

11

составляется от даты формирования опухоли впервые выявлены 41 пациентки

СВЯЗЬ ПРО

и химиотерапии

исследования комбинаций, сочетаний химиотерапии и лучевыми методами традиционные исследования в области химиотерапии опухолевых заболеваний.

Обогащенная открытиями в области клеточной кинетики, фармакокинетики препаратов, биохимии и иммунологии опухолей, сведениями о биохимических механизмах действия противоопухолевых препаратов, химиотерапия опухолей вступает в новый этап своего развития" (Н.Н.Блохин, Н.И.Переводчикова, 1984).

Заканчивая главу, еще раз хочется подчеркнуть, что клиническая картина и диагностика опухолей у детей своеобразны по сравнению с взрослыми. Требуется особый подход к лечению во всех его видах. Оценка результатов лечения представляет собой новую, еще далеко не разработанную проблему. Однако первые результаты заставляют верить, что можно добиться успеха, если знания и опыт общей онкологии и педиатрии умело приложить к детской онкологии.

Глава девятая. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Во время проведения терапии у детей, страдающих злокачественными опухолями, возникают местные и общие реакции, которые могут возникать самостоятельно, или при соответствующих мероприятиях.

(Клинические реакции организма ребенка обусловлены повреждением важных органов и тканей, интоксикацией опухолями и нейрогуморальными сдвигами. Эти реакции проявляются нарушением функций и мером системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта

III. При III К возникают слабость, головная боль, эмоциональная неустойчивость, полиурия, нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной

системы: желудочно-кишечного тракта проявляются в виде потери аппетита, снижения веса, нарушения питания и при

ИСМ

имя

мия,

и п. И |> I UKVI

I жите

. IМIII PI' IIIIV
мимы щеки и имей,

I юроПТИМП IыЮЙ

!.м-, и I урсоных

доз, соответствующих возрасту, поверхности тела, исходному уровню клеток крови и соблюдению схемы лечения. В процессе терапии необходим индивидуальный подход к больному с учетом его состояния, самочувствия, внешнего вида, состояния кроветворения, функции почек, печени, поджелудочной железы, легких.

Профилактика миелодепрессивного и иммунодепрессивного эффекта цитостатической терапии обеспечивается использованием коротких прерывистых циклов химиотерапии и ограниченных объемов облучения. 2-х - 3-х-недельные интервалы между отдельными циклами полихимиотерапии, а также между отдельными этапами лечения (индукция, консолидация, реиндукция) достаточны для восстановления показателей кроветворения и иммунитета. Необходимо также своевременно применять гемостимулирующую и общеукрепляющую терапию.

В процессе лечения необходимо контролировать состояние печени, почек, поджелудочной железы, что достигается как тщательным наблюдением за клиническим состоянием ребенка, так и биохимическим контролем билирубина, белков, холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина, трансфераз, щелочной фосфатазы.

Для проведения современной полихимиотерапии с применением высоких доз цитостатиков и введением этих препаратов внутривенно, интратекально или в полости, необходимо сразу же предусмотреть дезинтоксикационную терапию (вводить достаточный объем жидкости, назначать инсулин при большом введении глюкозы, применять изотонический раствор, раствор Рингера, своевременно корригировать гипокалиемию и т.д.).

При проведении мегавольтной лучевой терапии профилактика побочных реакций и осложнений складывается из правильного выбора методики лучевой терапии, правильной центрации, надежной фиксации больного ребенка, учета толерантных доз нормальных органов и тканей, защиты нормальных органов и тканей (легких, спинного мозга, почек, гонад, тимуса, зон роста и кроветворения в костной ткани) свинцовыми блоками, проведения предварительной оофоропексии у девочек при планировании облучения нижних отделов живота.

По срокам возникновения реакции и осложнения делятся на **непосредственные** (наблюдающиеся в первые часы, максимум сутки), **ближайшие** (проявляющиеся в процессе лечения, во второй половине цикла, курса, к концу лечения), **отсроченные** (возникающие через 1-6 недель после окончания курса лечения),

отдаленны? (х, \ щипающиеся позднее 6-8 недель от момента I .т. руп к-чения) и **истинно отдаленные** (проявляющиеся многолетний латентный период, например, развитие .in или вторых опухолей через многолетний латентный п. риол) Предполагаемые сроки возникновения реакций и пжисний должны учитываться врачом для проведения менных мер профилактики и лечения. Однако на объем чебных и профилактических мероприятий, пиы\ п.I купирование реакций и осложнений это не

ггогенстическому принципу побочные действия MI иных препаратов разделяют еще на **первичные**, ре и in ппо с побочным действием противо- преаратои. и **опосредованные** (например, развитие NI щ ш.ірі и, вспышка инфекции из-за иммунодепрессии, нгаие кровотечения из язвы желудочно-

///« ичении ыци \реакций и осужнений у детей необходимо лючающее правильный режим, диету I nut' мероприятия.

I мел I и in п. шшмапие строгому соблюдению режима I КИТСЛЮСТИ НОЧНОГО !• II вежем воздухе пинского персонала, і цепных

! I ПИП
•ри пых

I IM ПРИСМОМ пиши (1.11И | I IM)

NI | • 1,5 Mi .1 in ' pi ним

.....его дей і им о

mi и 11 и игlet. ми и NIи ГНИЯ) < it i\ei поч.ипе пь 1ЮЧПТЬ И рвЦИОН

MI и фрукты

[ечебные и корригирующие мероприятия проводя і NiiiiiiM образом.

« тропы центральной п периферической нервной сж< гемы семя коми юксной терапии могут наблюдаться с юдующие мин п осложнения:

1) цитостатическая энцефалопатия в виде двигательного возбуждения, "апатического синдрома", отека (набухания) головного мозга, коматозного состояния, клинико-тонических судорог;

2) парезы черепномозговых нервов, эпилептиформные припадки, менингоэнцефалопатия;

3) моно- и полиневриты, "солярит", псевдомиопатия;

4) парезы кишечника.

Следует помнить, что избирательной нейротропностью обладают винкристин, винбластин, метотрексат, цитозар, аспарагиназа, натулан. Необходимо учитывать индивидуальную чувствительность детей к отдельным перечисленным препаратам, строго соблюдать фармакотерапевтические требования по способам введения препаратов, применению растворителей. В некоторых случаях к возникновению указанных реакций может привести необоснованная замена прилагаемого к препарату растворителя (часто бидистиллированной воды) применением изотонического раствора хлорида натрия. В некоторых случаях предотвратить реакции позволяет медленное введение препарата капельно в больших объемах жидкости. Детям, склонным к перечисленным реакциям, должны назначаться на 1-3 суток с момента введения препаратов нейроплегические, седативные, антигистаминные и диуретические средства. При проведении цикловой полихимиотерапии днями наибольшего риска следует считать дни внутривенного введения цитостатиков и ближайшие к ним 1-2 дня. Об этом следует строго проинструктировать весь персонал отделения и родителей ребенка (в особенности, если состояние ребенка позволяет отдельные циклы лечения проводить ему амбулаторно).

Побочные эффекты в виде аллергии для цитостатических препаратов нехарактерны. Однако у отдельных лиц в результате врожденной ферментопатии, идиосинкразии, контакта препарата с белковыми антигенами могут наблюдаться общие анафилактикоидные реакции, лекарственная лихорадка, кожные сыщи. Если не развивается аллергия немедленного типа по типу анафилактической реакции, прекращать цитостатическую терапию или отменять один из цитостатиков не следует, т.к. в этом случае цикл или курс лечения будет неадекватным, эффект эрадикации (искоренения) опухоли не будет достигнут. Для купирования аллергических проявлений применяют как минимум два гипосенсибилизирующих препарата (димедрол, супрастин, пипольфен, тавегил не менее 1 мг/кг массы

и М III мм препарата, 10% раствор хлорида кальция внутрь).

И иі ііі.лі іроіо снятия спазма бронхов и купирования побочного действия цитостатиков по типу бронхиальной астмы рпмышечно или подкожно вводят 0,1% раствор адреналина I юзе 0,2 0,3 мл. Для усиления эффекта адреналина и эфедрина внутривенно вводят 2,4% раствор эуфиллина в количестве от 0,5

Повторные введения эуфиллина допустимы не ранее, чем і N ч, ич >в В тяжелых случаях (анафилактикоидная реакция, судороги, і ми бронхоспазм) допустимо внутримышечное или mis гривенное введение преднизалона до 30-60 мг (1-2 ампулы) ню введение, Ребенка лучше изолировать в отдельную падачу «снащенный централизованной подачей кислорода, юро і перед поступлением в маску должен проходить через штель Во вдыхаемом воздухе содержание кислорода не кип превышать40%.

И самом начале цикла лечения и в дни внутривенного иитостатических препаратов у детей, больных иными I новообразованиями, как правило, наблюдается вив-1 и іа, многократная рвота, вялость, недомогание.

чтобы избежать этих явлений, с самого начала пнищ .сытимые нейроплегические и гипосенси- чья плавающие противотшошнотное и N |ром и вечером назначают совместно і па тачают эгаперазин и димедрол, IN и еру кал и аминазин.

пинающих миелотоксическое і щ является адьюстирование и но (нпачаст снижение дозы чипов и тромбоцитов.

loiana

п 11\ 1.111.і

папа

па 'И',

,.лопана

и і мил .' с, мл і \ мил 25%,

- 1999 и выше - циклофосфана, мустаргена, допана, натулана не применяют, отменяют, винбластин отменяют, винкрестин 50-25%, преднизолон 100%.

Тромбоциты:

- 150000 и выше - 100% всех препаратов.

- 149999-100000 - циклофосфана 75%, мустаргена 50%, допана отмена, винкрестин отмена, винбластин 50%, натулана 50%, преднизолон 100%.

- ниже 49999 - циклофосфана, мустаргена, допана, винкрестин, винбластин, натулана отмена, преднизолон 100%.

Парестезии, снижение сухожильных рефлексов:

Циклофосфана, мустаргена, допана 100%, винкрестин и винбластин 50%, натулана 100%, преднизолон 100%.

Более резкие неврологические расстройства, боль в животе:

Циклофосфана, мустаргена, допана 100%, винкрестин и винбластин отмена, натулана 100%, преднизолон 100%.

Развитие документированной язвы желудка:

Циклофосфана, мустаргена, допана, винкрестин, винбластин, натулана и преднизолон отмена.

Повышение билирубина:

Циклофосфана и мустаргена отмена, допана 100%, винкрестин 25%. винбластин 50%, натулана 50%, преднизолон 100%.

Повышение трансаминаз:

Циклофосфана, мустаргена, допана отмена, винкрестин 25%, винбластин 50%, натулана 50%, преднизолон 100%.

При проведении комплексной терапии по поводу злокачественных новообразований у детей достижению полного эффекта (полной ремиссии) всегда предшествует фаза лейкоцитопении и тромбоцитопении. В связи с этим с самых первых циклов полихимиотерапии и параллельно лучевой терапии рекомендуется проводить *гемостимулирующие мероприятия*, включающие применение витаминов С, Р, В₁, В₆ (аскорбиновой кислоты 0,3 x 3 р. внутрь, рутина 0,04 x 2 р. внутрь, витаминов В₁ и В₆ по 2,0-3,0 мл внутримышечно через день), преднизолон в дозе 0,75-1,0 мг/кг внутрь, медикаментов анаболического действия (метиландростендиол, неробол по 5-10-15 мг внутрь), настойки элеутерококка по 10-30 капель за 30 минут до еды.

Местные реакции при проведении комплексной терапии обусловлены местно раздражающим и повреждающим действием на клетки и ткани органов как отдельных лекарственных агентов,

ПК и воздействием на них той или иной суммарной дозы
" < | IV ' ния.

В процессе проведения лечения возможны изменения со
и юр, чип **кожи и ее придатков**. Они могут носить характер
... и к-рмии. эритемы, скарлатиноподобной сыпи, папулезной или
шоподобной пурпуры, экземы. Наиболее тяжелой
нонидностью токсидермии является **синдром Лайела** -
нчский эпидермальный некролиз, развивающийся у детей с
иной чувствительностью и гиперэргической реакцией к
и ическим препаратам. На фоне гиперемии кожи за сутки
мелкие пузыри (везикулы) и крупные пузыри (буллы),
кое которых сначала бывает серозным, светлым, а затем
моррагическим. Пузыри быстро лопаются, образуются
ШШИ- эрозии, которые инфицируются и приводят к
mid и та и ю-некротическим участкам, некротические ткани
i. iei Но. Раневая поверхность гранулирует вяло,
, и лютея рубцовые поверхности.

юляция больных детей в бокс для создания
III ых асептических условий, немедленная отмена
l i. ipn mis. В буллезной стадии из пузырей следует
III II, жидкость шприцем, накладывая слегка
it поении важно удалить крышку пузыря,
тирующей примочкой (0,5% раствор
и п па итчить антибиотики. После
л \ явлений показано применение
Г. и игольными маслами. При
i pi нижних конечностях
и ищи я и приподнятое

щ меняют лечение,
! Ма, ликвидацию

• 111 и

\. \. \. \. р

і К П ,

, і . Ш И Н І Н 1,1

|НЛ1.НБС

Радиочувствительность кожи зависит от разных факторов, имеются и индивидуальные колебания. Наибольшей чувствительностью к излучению обладает кожа в области паховой, подмышечной области, внутренней поверхности бедер, промежности, локтевых сгибов и шеи. Гиперемированная, воспаленная кожа обладает большей радиочувствительностью. У девочек со светлым или рыжим цветом волос, а также в менструальном периоде отмечена повышенная радиочувствительность как общая, так и кожная. Все это должен учитывать лучевой терапевт при проведении своего лечения.

Эритема проявляется покраснением кожи, иногда отеком, зудом, жаром и болезненностью в области полей облучения. У детей она возникает чаще при дозе 25-30 гр дистанционного гамма-облучения и зависит от возраста, последовательности проводимой полихимиотерапии и других факторов. Эритема исчезает в течение 2 недель, иногда остаётся небольшая пигментация. При эритеме с успехом применяют противовоспалительные средства: повязки с измельченным льдом, примочки, пасты, пихтувировоспалительные мази (5-10% висмута основного, 10% дерматоловая, 10% ксероформная), кортико-стероидные мази (2,5% гидрокортизоновая, 0,5% преднизолоновая, синалар, фторокорт, флуцинар), кремы (детский), линол, линетол.

При *сухом эпидермите* на фоне эритемы происходит отслойка эпидермиса (шелушение), возникает сухость кожи и пигментация. Сухой эпидермит возникает при условиях обычного фракционирования от дозы около 30-40 гр при гамма-терапии.

Влажный (мокнущий) эпидермит проявляется эритемой, инфильтрацией, отеком кожи с возникновением на ней пузырьков с гнойной или с желтоватой серозной жидкостью. Пузырьки вскрываются, эпидермис отторгается и образуется мокнущая поверхность ярко-красного или розового цвета. Под образующимися впоследствии гнойными корочками начинается эпителизация. После окончания эпителизации кожа остается атрофичной, сухой и пигментированной. Влажный эпидермит возникает при поглощенной суммарной дозе гамма-излучения 40-50 гр. Необходимо отметить, что одни и те же дозы излучения вызывают различную реакцию кожи у детей в зависимости от многих факторов. В связи с этим указанные величины доз, при которых возникают различные реакции, являются ориентировочными. Например, у детей раннего возраста реакции могут

ими II, раньше и быть выраженными явственнее при
 влипли' п.по небольших дозах излучения. Тоже наблюдается при
 облучении кожи, расположенной надкостными структурами из-за
 in ii ii и общую лозу образовавшегося вторичного излучения в
 NIDII Iкни. Для профилактики и лечения лучевой эритемы,
 in o и влажного эпидермита в процессе облучения применяют
 |" шиповника и облепихи, листья или эмульсию Алоэ, 2%
 • им i • >мипиnIОНVKI эмульсию, 5-10% метилурациловую мазь, мази
 i 'н срил", "Вулназан", питание, богатое белками и витаминами,
 I коримые витамины А, Д, П, К местно и внутрь.

При всех реакциях кожи пол воздействием дистанционного
 лия ее наступает временная или постоянная эпиляция
 (полое).

чем у половины детей, получающих цитостатические
 |" но iи гея **алопеция (облысение)**. Однако через 2-3
 i рашения цитостатической терапии волосы



и
 j.

и | Щнуло! 1111(1

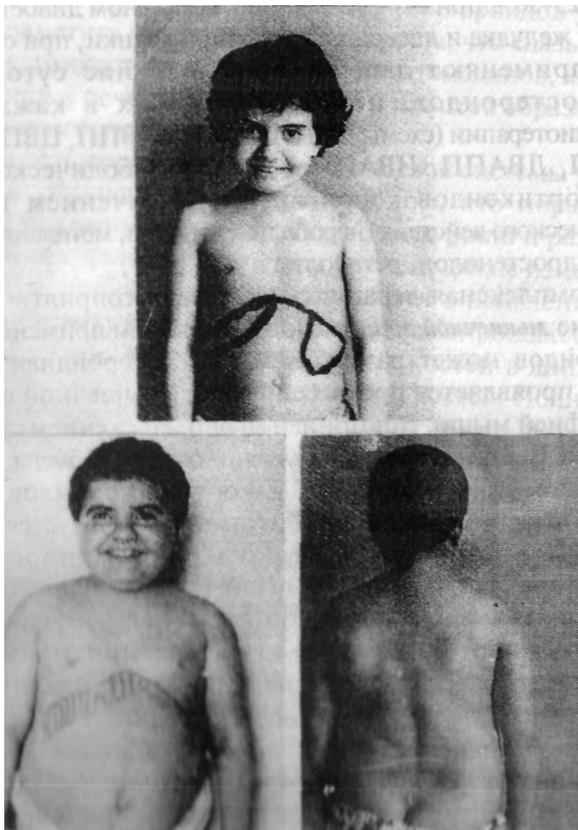
При цитостатической терапии иногда возникают **фототоксические** реакции, которые развиваются при условии светового облучения кожи на воздухе и проявляются в виде эритемы, экземы или дерматита. Разновидностью такой реакции является **фотонихолиз** - изменение цвета ногтей и расплавление ногтевых пластинок.

Для избежания **аппликационных** (от прикладывания) **кожных осложнений** необходимо всячески предупреждать случайные контакты с растворами цитостатиков. Во избежание попадания растворов цитостатиков в **подкожную клетчатку** вокруг вены рекомендуется пунктировать вену иглой без шприца. Шприц подсоединяют к игле только после появления крови. Перед извлечением иглы рекомендуется в единую систему шприц-игла вена ввести 0,85% изотонический раствор хлорида натрия или 5% изотонический раствор глюкозы.

Если при внутривенном введении цитостатика внезапно возникла жгучая боль в месте введения, это сигнал о попадании цитостатика в подкожную клетчатку. Необходимо немедленно прекратить дальнейшее введение цитостатика, инфильтрировать (обколоть) участок клетчатки, куда попал цитостатик и где может развиваться некроз, 0,25-0,5% раствором новокаина или 0,85% раствором хлорида натрия. В первые часы показан местно холод, со вторых суток - согревающие компрессы с жидкой мазью Вишневского или со стерильными растительными маслами - вазелиновым, касторовым, оливковым.

Длительное применение кортикостероидов нарушает водно-солевой, белковый и жировой обмен и часто проявляется у детей развитием **кушингоидного синдрома**. У детей отмечают излишнюю полноту, достигающую до ожирения, с избыточным отложением подкожно-жировой клетчатки в области живота, груди, лица, шеи. Лицо становится лунообразным, амимичным, с яркой багрово-красной окраской румянца на щеках. Кожа становится сухой, тонкой, атрофичной, шелушащейся, с цианотично-мраморным рисунком. Выражены акроцианоз, дистрофические изменения ногтей, угри на лице и туловище, а также кровоизлияния и пигментация. В области живота, внутренних поверхностей бедер, на груди располагаются ярко-красные или синюшные "полосы растяжения". В различных местах кожи могут возникать плотные красноватые болезненные бляшки. Их появление может сопровождаться повышением температуры кожи. У девочек отмечается избыточный рост

пушковых и» ЮС В области верхней губы и подбородка, жесткое и лобка, бедер и спины (гирсутизм). Излишнее. . . . не щ нуюшес возрасту оволосение встречается у мальчиков.



Г. иим м» КушинГОИДИ!

ц.шнцпи ли*#ф»1 •

і у Дсио'ОИ Н ПИМ,

иИТЬЛЬНОГО

применения в процо! і в печен!

метрониэм излишняя полноте, **доходящая • вния,**
избыточное отложение подкожно киреой клетчатки • облет іп
 лица (лунообразное аммичное лицо), шеи, фуди, жипота,
 "климактерический" горбик в области 7-го ШВЙНОГО ПОЭВОНка, у
 большой сухая и тонкая кожа с яркой батрово-красной ОкрвСКОЙ
 румянца на щеках, акроцианозом. Избыточный рост пушковых
 волос в области верхней губы, подбородка, спины (гирсутизм).

Существуют различные методы предупреждения побочных действий глюкокортикоидов. Применяют короткие, не более 2 недель циклы глюкокортикоидной терапии, назначают прием 2/3 общей суточной дозы рано утром и 1/3 днем, заранее снижают дозу на 25-30% при скрытом и явном сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при ожирении. У детей применяют двукратное снижение суточной дозы кортикостероидов, но применяют их в каждом цикле полихимиотерапии (схемы ДОПП, ЦОПП, ДВПП, ЦВПП, ДОАПП, ЦОАПП, ДВАПП, ЦВАПП и т.д.). Катаболическое действие глюкокортикоидов корректируют назначением препаратов анаболического действия (неробол, нероболлил, метиландростендиол, метиландростенolon, ретаболил и т.д.).

Комплексная терапия может неблагоприятно влиять на состояние **мышечной ткани**. При длительном применении глюкокортикоидов может развиваться кортикостероидная **миопатия**, которая проявляется прогрессирующей мышечной слабостью и гипотрофией мышц, гипотонией мышц, снижением сухожильных рефлексов. В ее основе лежит нарушение солевого обмена, выраженная гипокалиемия. После отмены кортикостероидов состояние мышечной ткани полностью обратимо нормализуется.

Мышечная ткань сравнительно радиорезистентна. Толерантная доза для нее составляет 57 гр. После облучения в мышечной ткани развиваются морфологические и функциональные нарушения, которые могут привести при повышении их толерантности к атрофии мышц и нарушению их функций.

Длительное применение кортикостероидной терапии приводит к различным поражениям **костной ткани - остеопатиям**. В их основе лежат явления отрицательного баланса кальция, остеопороза, асептического некроза и деструкции отдельных костей и позвонков. Чаще других возникают асептические некрозы костей запястья, головок плечевой и бедренной костей, концевой фаланги пьатцев стоп и пяточной кости, бревиспондилит (рентгенологически сами позвонки напоминают "рыбы" позвонки, а межпозвоночные диски - двояковыпуклую линзу). Последнее осложнение может привести к компрессии позвонков, ущемлению нервных корешков, сильным болям в пояснице и спине, вынужденному лежачему положению. Самым тяжелым и очень редким осложнением может быть спонтанный компрессионный, перелом позвонков, сдавление спинного мозга, паралич нижележащих отделов.

Применяют постельный режим с укладыванием больного К '«in ,i Мi специальном твердом щите, детензоре, анальгетики, мине дозы глюконата кальция, витамин Д_r

При многолетнем применении кортикостероидов у части и ми можно заметить замедление темпов роста, что связывают с пни нем кортикостероидами синтеза соматомединов, которые Г'm ьваются в печени и включаются в процесс образования иеной и костной ткани.

Оси «енность поражений костно-хрящевой системы у детей

НI нем облучения заключается в том, что поражения

I медленно и постепенно, по мере роста и развития

Цi i <> "емка. Функциональные и анатомические изменения

in (и при облучении проявляются в появлении зон

м-опорозе, остеонекрозе, "самопроизвольных"

переломах, задержке роста костей в длину и в

IIIIII и обеднении структуры костей. Полностью

ini проявляются спустя много лет после

мши. В тяжелых случаях это выражается

|| гей лицевого скелета, повреждением

III нем костей облученной стороны по

недоразвитии облученных тел

и ротации позвонков, вукороче-

IIIIIши, в образовании косору-

н при фракционном

м |>еберных хрящей

п и МIщ для растущей

пенной ткани

I I I H1],\ \ ion || HC

i i MNX

111.111

| M11 и

ipi.1,4

Mii.i M.iii.iMi I IMI

III x p.IIIИрОШIIИЮ ПОД I

IIIIIIIIi\ iji\H'i.iii.i4 костей

i комплексной цитостатической герапии
....."пил' m и ним MOIVI разВИВаТЬся В *органax*

дыхания. Этому способствуют следующие обстоятельства: наличие органов специфического поражения в медиастинальных лимфатических узлах и легочной ткани, длительное, массивное, комбинированное лечение цитостатиками, облучение средостения большими полями, развитие цитостатической болезни, иммунодепрессия, суперинфицирование вирусами, бактериями, простейшими. Различают фиброз легочной ткани, "синдром гиалиновых мембран", пульмонит, пневмоцистную пневмонию.

При фиброзе отмечаются приступы сильного кашля, одышка, те или иные признаки легочной недостаточности, жесткое дыхание. На рентгеновских снимках выявляются узловато-сетчатые двухсторонние гроздеподобные интерстициальные инфильтраты.

"Синдром гиалиновых мембран" характеризуется жалобами на удушье, кашлем без отхождения мокроты и облегчения, цианозом лица, одышкой, отсутствием повышения температуры тела. Хрипы в легких не выслушиваются. В альвеолах откладываются гиалиновые мембраны, блокирующие альвеолярно-капиллярный газообмен и вызывающие тканевую гипоксию. Отложению гиалиновых мембран способствует длительная цитостатическая терапия.

Пульмонит развивается остро, внезапно, течет остро, сопровождается высокой лихорадкой, резко выраженной дыхательной недостаточностью (резкая одышка, цианоз лица, цианоз конечностей). Дыхание жесткое, но хрипы не выслушиваются. Плевральные выпоты, как правило, отсутствуют. Почти у 3/4 больных детей с пульмонитом выявляется суперинфекция в виде пневмоцистной пневмонии. Рентгенологически пораженные легкие покрывает мелкая ячеистая интерстициальная сетка.

Под влиянием лучевой терапии может развиваться фиброз прикорневых лимфатических узлов и легочной ткани, пульмонит.

При лечении пульмонита и пневмоцистной пневмонии важен постельный режим, изоляция в бокс, централизованный доступ увлажненного кислорода, применение больших доз антибиотиков (тетрациклин в дозе до 1000000 ЕД на 1 кг массы тела), сульфаниламидных препаратов (сульфадиметоксин, сульфацил, бисептол), нитрофурановых соединений (фуразолидон), препаратов для лечения протозойных инфекций (аминохинол, эметина гидрохлорид), средств, тормозящих свертывание крови (гепарин), дыхательных analeптиков (коразол, кордиамин, камфора).

Для предупреждения и лечения лучевых реакций со стороны легких показано обязательное, пребывание больных на свежем

более по сравнению с фоновым показателем до начала лечения, изменения зубца Р, уменьшение интервала S- Т, высокий зубец Т преимущественно в грудных отведениях. Повышение венозного давления, расширение вен на шее, дисистолический предсердный или желудочковый ритм галопа, дикротический пульс, отсутствие лихорадки, хрипы в легких - вот первые симптомы дисфункции левого желудочка и начала реализации кардиотоксического эффекта.

Из всех цитостатических препаратов наиболее выраженным кардиотоксическим действием обладают противоопухолевые антибиотики, блокирующие митозы (адриамицин, дауномицин, рубомицин) и обладающие эффектом кумуляции (накопления). В связи с этим перед назначением этой группы препаратов необходимо тщательное обследование детей для исключения кардиопатий и функциональное исследование у них сердечно-сосудистой системы с обязательной исходной записью ЭКГ.

Цитостатическая кардиопатия чаще наступает у детей после длительного лечения (не менее 3-6 месяцев). Клинически цитостатическая кардиопатия проявляется неприятными ощущениями в области сердца, тяжестью, болями, экстрасистолиями и выпадением систол. На ЭКГ обычно отмечается увеличение систолического времени. При отмене противоопухолевых антибиотиков указанные явления чаще обратимы.

Ограничивают подвижные игры, физкультуру и дополнительные физические нагрузки. Стол назначают обычный, с учетом потребления соли и воды. Необходимо учитывать диурез. Исключают возбуждающие напитки (кофе, какао, крепкий чай, пряности). При экстрасистолиях применяют препараты калия (10% р-р хлорида, оротага или пантотената калия), курс кокарбоксилазы (50-100 мг/сутки), АТФ (1% раствор 1-2 мл внутримышечно), р-адреноблокаторы (блокируют адренергические р-рецепторы и оказывают антикатехоламиновый эффект): анаприлин, индерал, обзидан, аптин, эралдин.

Побочное действие лучевой терапии чаще проявляется перикардитом. Развитие миокардита бывает связано с дистрофическими изменениями миокарда, а также с очагами некрозов в нем. Больным необходим строгий постельный режим. Применяют гормональные препараты, сердечные гликозиды, препараты, улучшающие обменные процессы в сердечной мышце (витамины, панангин, кальция пангамат, АТФ) анальгетики и

и мi.и п|ч...итосиалительные препараты (анальгин, т. in ил шцилоную кислоту, реопирин, ибупрофен, вольтарен).

И м и i ИИСТОЙ оболочки пищеварительного тракта км ш рта, глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого прямой кишки) являются активно пролиферирующими in И гни in с этим при проведении комплексной ой герации у детей, больных злокачественными /любочные явления со стороны пищеварительного речам»гея у каждого второго больного. Осложнения ко\ п юн пищеварительной трубки.

ИИИИМ химиотерапии развиваются, как правило, и in ближайшие осложнения, связанные с I.II.II нами отдельных медикаментов. Очень III i.g. IIII .минметаболиты, антибиотики, соединения и ы, ирокарбазины обладают местно II связи с этим часто при их приеме у пне upa до полного его отсутствия ишчекее явления.

относиться к любой ей могут наблюдаться i темные п язвенно- In iiiioii полости кчриты,

III ко IIII.I.

• i M M N m i i •.

.ii.I

•I" Ы) И

ино ii ацетата

i ii

IM>M ш iv и пина,

И i I"

ри шинах

. тиматиты пируi но.-а -

ipi.ni и pin iin. . i ul! i IIIIInil

in шиирующий ' иру» пая

mi mi.i I

нА) Н IIII MI IVM.IC и пер

i применяю!

КСО i и нов) Ю M.I и ирибом i

Раствор

inn. MIM роил i.iK.mi.iH.noI п нос И n роi ПО •' I КЯП ИИ 10 6 8 pa I B

и m. Применяют интерфероновую MI и. которая юльше i ивается на ели (истой обо ючке полости рта.

При добавлении анестезина эта мазь одновременно оказывает и обезболивающее действие. Пропись мази следующая: интерферона 1 ампула; анестезина 0,5; ланолина безводного 5,0; масла персикового, миндального, подсолнечного или оливкового 1,0. Противовирусные препараты эффективны лишь в первые 2-3 дня.

Для местной обработки афт применяют протеолитические ферменты (трипсин, химопсин), способствующие растворению некротизированных тканей, налетов и слизи.

Для обработки слизистой полости рта назначают 0,5% раствор дикаина; ванночки из смеси 2,5% раствора гексаметилентетрамина с 1% раствором новокаина; 10% анестезиновую взвесь в персиковом, миндальном, подсолнечном или оливковом масле; взбитый яичный белок на 0,5% растворе новокаина. Кератолин, винилин, масло шиповника и масло облепихи при 6-8-кратном в день смазывании слизистой оболочки полости рта стимулируют в ней процессы регенерации и заживления.

При **кандидомикозном поражении слизистой**, вызванном дрожжеподобным грибом, рекомендуется промывать или полоскать полость рта 1-2% раствором питьевой соды или борной кислоты, а также смазывать ее 10-15% раствором буры в глицерине. Старшим детям показано назначение полосканий до 5-6 раз в день йодной водой (растворяют до 5-10 капель спиртовой настойки йода в половине стакане кипяченой воды). Хороший эффект дает применение нистатина и леворина (в 1 таблетке 500000 ЕД) в виде присыпок или сосания целой таблетки.

При **хейлитax** (воспалении красной каймы, кожи и слизистой оболочки губ) и хронических рецидивирующих трещинах губ с успехом применяют 5% синтомициновую эмульсию; 5% левориновую мазь; 5% нистатиновую мазь.

Развитие **эзофагита** при комплексном лечении по поводу злокачественных опухолей у детей чаще обусловлено комбинированным гиповитаминозом А, В₁, В₂, В₁₂, С, непереносимостью и передозировкой антибиотиков, присоединением вторичной вирусной инфекции, бактериальной и грибковой инфекции. В острый период ограничивают нагрузки, связанные с напряжением мышц живота, рекомендуют спать с высоко поднятым головным концом, назначают термически и химически щадящую диету (стол № 1), последний прием пищи проводят не позднее 2-3 часов до сна, применяют вяжущие и антацидные препараты (препараты висмута, нитрата серебра, викалин, альмагель, фосфалугель).

II)ii *гастрите* назначают постельный режим на 1-3 дня, ил подложечную область, легко усваиваемую пищу с 01 раничением жиров и клетчатки, отвары из круп, овощей, ягод, И пи чай, фруктовые и ягодные соки. Пищу принимают **ЫШИИ** порциями до 7-10развдень.Лерез сутки расширяют и малосолееные супы, нежирные и некрепкие бульоны i.iMii сухарями, жидкие каши, кисель из некислых ягод, чай с ! 4 ого дня добавляют паровые котлеты, тефтели, И) шиш, отварную рыбу, фруктовое желе. С 5-ого дня i\ молочные супы, отварную курицу (без кожи), гофс п.нос и морковное пюре. Затем переходят vl по М 11 Псвзнеру. Переход к нормальному питанию i на протяжении 10-14 дней, с использованием цо< гспснного расширения кулинарной обработки IIия блюд и постепенной тренировки больного

При *токсыкоинфекционной форме гастрита* применяют ' i нсктра действия, мексазу, мексаформ, И парентерально (V_p, V_v, V_o), аскорбиновую кислоту. санация губов.

И паи in вротич, . кое поражение желудка и двенадцати-

1мп и животе,
1 пиши и но....шп
по Мойнигану
ИС ИХ 1С приема
• пиши i ирИНО пи У пи ИНОМу
и I прш lуiiaei их приво in i к

|фи н ш' рi ГНОЙ \ пин
I IIIir щпно и "1 I РО
I'm гупа II" ощущению бо in o< грые,
i ИИИИЮ

п а нпн К 11. и ...к пп'- и спин) в юап к>

Во время при< гупа и прин| ИНОС
три ичил |ьное и" южение, ино1 ia i приведенными ногами

Чаше ими бывают грустными, подавленными, ра i [ражи иными, плаксивыми При интенсивном характере болевого при! i\ па некоторые дети мечутся в постели, вскакивают. ходят в п.\ направлениях, прижимают ладони к животу, сгибаются

вперед. На лице, лбу, ладонях и стопах выражен холодный влажный пот, характерен красный дермографизм.

Пальпация живота у большинства детей затруднительна из-за боязни у обследуемых детей усиления болевого синдрома. При поверхностной пальпации выявляется мышечное напряжение, мышечная защита, Отмечаются зоны кожной гиперестезии (эпигастрий, поясница, под лопаткой).

Кровяное давление чаще снижено (гипотония), сердечные сокращения редкие (брадикардия).

Диагностике язвы помогает наличие симптомов Менделя:

1) боль, возникающая при легком постукивании кончиками пальцев по передней брюшной стенке; признак раздражения брюшины; 2) отграниченная болезненность при легкой пальцевой перкуссии в эпигастральной области и в области привратника; характерна для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При обследовании детей выявляются симптом Оппенховского - наличие отдельных болевых точек на уровне грудных позвонков в области тел и отростков, симптом Гербста - наличие отдельных болевых точек на уровне поясничных позвонков в области тел и отростков.

В этот период дети страдают отрыжкой, изжогой, тошнотой, рвотой. Чаще отмечается склонность к запору, желудочно-кишечные кровотечения бывают не более, чем у 5% детей с язвенной болезнью. У подавляющего большинства детей развивается язва двенадцатиперстной кишки (95-98%). Язва желудка регистрируется редко (не более, чем у 1,5%).

Диагностике язвы помогает эндоскопическое исследование (гастроуденоскопия).

При язвенной болезни I-ой стадии при эндоскопическом исследовании выявляется "свежая язва" - дефект слизистой оболочки овальной формы или округлой формы диаметром 5-8 мм, окруженный высоким и гиперемизированным, но ограниченным валом. Края дефекта отечны. Дно язвы покрыто наложениями серого, желтого или зеленого цвета. Создается картина глубокого изъязвления. Минимальный срок этой стадии - 2-3 недели.

При II-ой стадии отмечается эпителизация дефекта слизистой оболочки. Края язвы уплощаются, становятся неровными, надвигаются к центру язвы. Вокруг язвенного дефекта отмечается уменьшение гиперемии, отека, сглаживание и исчезновение воспалительного вала. Минимальный срок II-ой стадии - также 2-3-недели.

I Ipn III iii СВЦИМ IC(кг слизистой оболочки не определяется,
HI !Поии следы репарации язвенного поражения в виде рубца
ИНЕЙНОЙ формы или "пятен" - участков грануляционной ткани.
H.I.ражи поверхностный, "гипертрофический", субатрофический
и in >po in им ый дуоденит.

При IV-ой стадии эндоскопически изменения слизистой
ючки желудка и 12-перстной кишки не выявляются
і опическая ремиссия").

Полный цикл от I-ой до IV-ой стадии занимает до 2 лет.

Миши юя болезнь в детском возрасте редко приводит к крово-
ли. ... сі ісТраі щі. По сравнению со взрослыми, язвенная болезнь
і к > і екает более доброкачественно, осложнения отмечаются
и > и in ПКО мри запущенной, просмотренной язве внедуоденальной
м ирной) локализации.

»ііыс мероприятия включают режим: постельный (до 4
; п и |сльмый (до 6 недель), общий (с 8-ой - 9-ой недели).

№4 а (на 7-10 дней), №1 б (на 2 недели), №1 до 12
и жом на 2 года. В период противо-рецидивного
і ei.noi стол №16, а затем №1 на 2 недели.

• ньшеммым на 15% содержанием белка. При
ііііо калорийность пищи снижают на
і іеі н-рахта с включением продуктов,
првіііііе свойства (сливочное масло,
і"і пишу только в виде жидкости и
II "Іями кальция и калия.

.....|"п ищечни важное место отво-
ния возбудимости детей
м пустырника, брома,
II іеі Ігя сна назначают
ипной но Судимости,
и фанк иилизаторы:
і і ііиум,

I I in en ми имои
і и і Го !()()

II III4 ii.ip.ium применяю!
ГГ'р.атііііі і к і і і і мятя),
шпи (і ІКІ іроі і UK гроіеіііb), фосфат
мимин шегрофарм (Болпврия) грисиликат

магния. Антацидным и выраженным бактерицидным действием обладают соединения висмута: викалин (бикалин) ротер, препарат Де-Нол (Голландия).

Для обезболивающего эффекта, снятия спазма сфинктеров, торможения желудочной секреции, понижения тонуса и перистальтики желудка и двенадцатиперстной кишки назначают холинолитики: атропин, препараты белладонны, платифиллин, метацин.

Для торможения секреции соляной кислоты в желудке под влиянием принятой пищи применяют антагонисты H_2 - рецепторов экзогенного гистамина (общего медиатора всех секреторных стимулов в организме): циметидин, тагамет; белавет; ранитидин.

Антисептическое (противовозвращное) действие в связи с увеличением резистентности слизистой оболочки имеют препараты карбен-оксолон; биогастрон; дуогастрон; ликвиритон; кавед-S; алцид (Болгария); SN-263; депепсен и др.

Мощно подавляют желудочную секрецию простагландин E_2 и кальцитонин.

Заметно усиливает регенерацию слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки метилурацил, метацил, пентоксил, оксиферрис-корбон; анаболические стероиды - метиландростенолон, нерабол, ретаболил; биогенные стимуляторы - экстракт алоэ, облепиховое масло, бальзам Шостаковского (винилин).

Оперативные вмешательства предпринимают лишь при ситуации, угрожающей жизни ребенка (профузное кровотечение, перфорация язвы). В подавляющем большинстве случаев такие вмешательства у детей являются органосохраняющими,

При **токсическом энтероколите** дети жалуются на боль в нижней части живота, чаще слева в гипогастральной области, в области пупка, иногда по всему животу. Интенсивность боли от маловыраженной до схваткообразной, типа кишечной колики. Боль чаще возникает через 1-2 часа после приема пищи, сопровождается урчанием в животе, тошнотой. После опорожнения кишечника боль ослабевает.

Изменяется стул: он бывает обильным и многократным (от 2-3 до 5-6 раз в сутки); понос чередуется с запором, либо чаще бывает только запор или только понос. При запоре стул отсутствует несколько дней. Дети жалуются на вздутие и распирающие в животе, урчание и переливание в кишечнике. Часто выражен метеоризм и флатуленция.

le и, придающие токсическим энтероколитом, как правило, рi и ip.i + тс м.iii,i, плаксивы, страдают расстройством сна. головной быстро утомляются. При осмотре обращает внимание •..... осп. и сухость кожных покровов, сухость, ломкость и усиленное ЮПС волос, пониженный тургор тканей, потеря блеска и •иная поверхность с бороздками на ногтях, дефицит массы ісе, чем у половины, лакированный язык и глоссит, ичение живо га, увеличение печени, тахикардия, приглушение гоном сердца, I ипотония. Стул чаще обильный, жидкий, светлый, ми, с кислым тпахом, содержащий большое количество паренной пиши

Ирм микроскопическом копроло! ическом исследовании I мшастся слизь, большое количество растительной |' шит» и п неизменных мышечных волокон, нейтрального цр ' и і ирных кислот. Определяется положительная реакция і торимый белок, повышенное содержание loі и аммиака.

пин токсического энтероколита, вызванного икк- тачение имеют диетические мероприятия.

и, механически и химически щадящей, с ков и витаминов. Прием пищи должен малыми порциями, с небольшими часа. В первое время лучше давать онсистенции. На 4-6 недель в ю столу № 4, затем переходят •м пряностей, острых, соленых, ui, I юльного молока, свежих и і он мяса и рыбы, пирогов • in ПНШ.I, редьки, редиса,лука, і pvill. i" 111И

мро Iины, брусники, iUQC нижущих и ры спелых

Гро11!ВО

п ики

яты

Гяі іі'Мі'1-ч пика, иного ореха,

Формированию кала способствуют комбинированные прописи (карбоната кальция 1,5 + висмута нитрата основного, дсрматол и танальбина по 0,5 внутрь до 3-4 раз в день; карбоната кальция, лактата кальция, фосфата или глицерофосфата кальция по 1,0 внутрь до 3-4 раз в день).

Большое значение имеет применение комплекса витаминов В₁ (тиамина), В₂ (рибофлавина), В₆ (пиридоксина), В₁₂ (цианокобаламина), В_с (фолиевой кислоты), С (аскорбиновой кислоты), РР (никотиновой кислоты), А (ретинола), Е (токоферола).

Для коррекции нарушенных функций желудка и поджелудочной железы используют ферментные препараты: панкреатин, панзинорм-форте (комбинацию липазы, трипсина, химопсина, амилазы), фестал, полизим, оразу, мезим-форте.

При резком болевом синдроме, который бывает при токсическом энтероколите относительно редко, применяют белладонну, ношпу, бишпан, триошпан, платифиллин, папаверин, галидор, сложный порошок Губергрица.

При дизбактериозе назначают биологические препараты: сухой колибактерин, лактобактерин, бифидумбактерин, бификол.

Токсический ректит, как правило, бывает одновременно с токсическим энтероколитом. В связи с этим общие терапевтические мероприятия при токсическом ректите аналогичны таковым при токсическом энтероколите. Дополнительные мероприятия местного характера включают применение свечей с красавкой или метилурацилом, новокаином, микроклизм с 15 мл - 30 мл оливкового, подсолнечного или облепихового масла, рыбьего жира, отваров коры дуба или ромашки. При язвенно-некротическом поражении слизистой прямой кишки, что сопровождается резким болевым синдромом, применяет свечи с преднизолоном или микроклизмы с суспензией гидрокортизона (2-3 мл 2,5% суспензии на одну клизму).

Местные лучевые реакции слизистой оболочки называются эпителииты (мукозиты). Следует отметить, что слизистые оболочки обладают большей радиочувствительностью по сравнению с кожей. Из-за этого эпителииты возникают при меньших дозах, чем кожные реакции. В развитии радиоэпителиита различают 3 стадии. При 1-ой стадии появляется покраснение слизистой и ее отек. В случае продолжения облучения происходит ороговение эпителия. Слизистые оболочки становятся белесоватыми, цианотичными, помутневшими, потерявшими блеск. При N-ой стадии (очагового

20% раствора бальзама Шостаковского на растительном масле, метациловой эмульсии, масла шиповника, облепихи и др. При дисфагии применяется белласпон, беллоид, атропин, папаверин и др. спазмолитики. При применении таких терапевтических мероприятий перерывов в облучении детей, как правило, не бывает.

Лучевые реакции слизистой кишечника (энтерит, колит, ректит) возникают при суммарной поглощенной дозе в 30–45 Гр. При них отмечаются тошнота, иногда рвота, тенезмы (ложные позывы на акт дефекации), учащенный жидкий стул со слизью, иногда с кровью и спастические боли. Степень и характер лучевой реакции кишечника, конечно, во многом определяется объемом облучения, разовой и суммарной дозой, возрастом ребенка и другими факторами. Например, при облучении всей или большей части брюшной полости суммарные дозы не должны превышать 30 Гр., т.к. увеличение дозы может вызвать стойкую диарею. В то же время небольшие объемы брюшной полости могут выдержать дозы 40–45 Гр. После оперативных вмешательств опасность осложнений из-за образования спаек возрастает.

При лучевом энтерите или энтероколите применяют те же методы лечения, что и при токсическом энтероколите. При лучевом ректите общие принципы лечения совпадают с лечением цитостатического ректита. Большое значение имеют орошения слизистой оболочки кишки и микроклизмы.

Цитостатическая гепатопатия развивается при комплексном лечении опухолей у детей примерно у 1/3 больных. В ее развитии большое значение имеют предшествующие лечению по поводу опухоли заболевания ребенка вирусным гепатитом и воспалительными заболеваниями желчевыделительной системы, длительность полихимиотерапии, включение в отдельные циклы препаратов, обладающих выраженной гепатотропностью (циклофосфамид, метотрексат, винбластин, адриамицин, рубомиш-щ, карминомицин, винкристин). Встречаются в основном два вида поражения печени: токсико-аллергический гепатит и дистрофическое поражение паренхимы печени.

При **токсико-аллергическом гепатите** продромальные явления отсутствуют, температура остается нормальной. Наряду с желтухой изредка отмечается умеренная болезненность печени, размеры печени увеличены редко. Как правило, в сыворотке крови увеличен билирубин, умеренно повышен уровень трансаминаз печени (аланиновой - АСТ и аспарагиновой - АСТ), щелочной фосфатазы.

При **дистрофии печени** ухудшается общее состояние ребенка, нарастают симптомы интоксикации, резкая иктеричность кожи и склер, увеличиваются, а затем уменьшаются размеры печени. В сыворотке крови резко возрастает билирубин за счет непрямого, холестерин, резко уменьшается общий белок за счет снижения альбуминов, относительно резко увеличиваются гамма-глобулины. Развиваются признаки тяжелой печеночной недостаточности вплоть до развития печеночной комы.

При цитостатических гепатопатиях рекомендуется изоляция, строгий постельный режим, полная отмена цитостатической полихимиотерапии и лучевой терапии.

С лечебной целью применяют диету, обогащенную витаминами С, В₁, В₂, В₆, В₁₅, К, содержащую полноценные белки, жиры и углеводы. Очень полезен обезжиренный творог, обезжиренный кефир и простокваша. Мясо назначают в отваренном виде и в виде паровых котлет. Разрешается сливочное и растительное масло. Исключаются свиное сало, бараний жир, мясные и грибные супы, бульоны, острые приправы, маринады, копчености, жареные блюда, натуральный кофе, мороженое, газированные напитки. Показаны фрукты (особенно арбуз, виноград, бананы), мед, сахар, щелочные минеральные воды (боржом, эссенуки №17 и Ии• кирные сорта мяса и рыбы, яйца

Вн раствор глюкозы и раствор
Гинг. ошении 2:1. Для
У ин роу икании И пол ИС НВОКОМ-
пексана, **гемодиализ, альбумина, и**

Преднизолон назначают в дозе 2 мг на 1 кг массы в сутки. В тяжелых случаях гепатострофии преднизолон увеличивают иногда до 5 мг/сутки. ИиНЮ внутривенно.

В дальнейшем, по стихании острых явлений применяют желчегонную терапию, ограничивают физическую нагрузку, контролируют в динамике австралийский антиген и биохимические показатели сыворотки крови.

Исходное состояние почек, предшествующие воспалительные и аллергические заболевания почек чаще всего влияют на возникновение **цитостатической нефропатии** и степени её выраженности при комплексном лечении опухолей у детей. Цитостатич. " фропатии являются редкими осложнениями.

При лечении опухолей у детей нефротоксические реакции способны вызвать циклофосфан, рубомицин и другие препараты.

При развитии **острого интерстициального гломеруло-нефрита** у ребенка отмечаются ноющие боли в животе, в пояснице, озноб, фебрилитет. При исследовании мочи находят белок, лейкоциты, умеренное или выраженное количество эритроцитов в каждом поле зрения. В сыворотке крови уровень мочевины и креатинина крови повышен. Концентрационная способность почек нарушена. Экскреторная урография аномалий мочевыделительной системы и пассажа мочи не выявляет. Отмена цитостатической терапии и применение короткого, до 1 недели, курса преднизолона в дозе до 2 мг/кг быстро купирует явления нефропатии.

Даже при нормальной функции почек в связи с массивным разрушением большой массы опухолевых клеток под влиянием цитостатической терапии в крови может резко увеличиться содержание мочевой кислоты (гиперурикемия), что ведет к повышенному выделению мочевой кислоты с мочой (гиперурикацидурия). При снижении рН мочи (кислой реакции) и нарушении выделительной функции почек кристаллы мочевой кислоты могут закупорить мочевые канальцы, что приводит к развитию острой почечной недостаточности (на почве **мочекислой нефропатии**). При массивном распаде опухоли, резком и быстром сокращении опухолевой массы (конгломератов периферических лимфатических узлов, массивного поражения лимфатических узлов средостения, селезенки) необходимо контролировать содержание мочевой кислоты в крови. Уровень 0,3 г/л без выделения мочевой кислоты с мочой вызывает тревогу. Назначают большое количество щелочных жидкостей, диуретические средства, аллопуринол - ингибитор ксантинооксидазы.

Кумуляция таких препаратов, как циклофосфан и метотрексат, и их токсическое действие на слизистые оболочки мочевыделительных органов могут вызывать **циститы**. При этом у детей отмечается вялость, слабость, повышение температуры, учащенное мочеиспускание, сопровождающееся режаниями, выделением нескольких капель крови в конце мочеиспускания, мутная моча, появление лейкоцитов и эритроцитов в моче. После отмены цитостатической терапии, применения постельного режима, обильного питья щелочных жидкостей и соков, применения мочегонных средств (почечный чай, полевой хвощ, медвежьих ушки), грелок на низ живота и поясницу, горячих ванн явления цистита быстро купируются.

Глава десятая. РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ

Термин "реабилитация" происходит от английского глагола to be able - быть в состоянии. Частица "ре" означает возврат, повторение, то-есть возвращение к первоначальному состоянию, состоянию до болезни, когда не были ограничены физические и психические силы больного, а также его профессиональные навыки и социальная полноценность, когда человек был в состоянии нормально жить и работать.

Известно, что первые мероприятия по реабилитации нетрудовых и пособных начали применять в Великобритании еще в годы Первой мировой войны. В 1946 г. в Вашингтоне (США) проводилось совещание по реабилитации больных туберкулезом.

В 1956 г. был создан Комитет экспертов по реабилитации из представителей шестнадцати стран. Целью создания комитета являлась координация работы в этой сложной комплексной области в различных странах, обмен опытом и внедрение наиболее эффективных методов реабилитации при самой разнообразной

патологией. Было создано Международное общество по реабилитации инвалидов (ИСРД), которое занимается вопросами реабилитации инвалидов во всех странах мира, ИСРД широко контактирует с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Детским фондом ООН, Международной организацией труда, ЮНЕСКО, Международным советом по реабилитации. Каждые 3 года ИСРД проводит международный конгресс, а между конгрессами работает Совет ИСРД при поддержке ВОЗ.

В 1978 г. в Женеве была принята резолюция о реабилитации инвалидов. В 1980 г. ВОЗ по реабилитации, изданном в Женеве, принята **международная декларация о медицинской реабилитации** инвалидов. В 1981 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1982 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1983 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1984 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1985 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1986 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1987 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1988 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1989 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1990 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1991 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1992 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1993 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1994 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1995 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1996 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1997 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1998 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 1999 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2000 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2001 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2002 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2003 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2004 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2005 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2006 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2007 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2008 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2009 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2010 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2011 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2012 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2013 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2014 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2015 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2016 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2017 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2018 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2019 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2020 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2021 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2022 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2023 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2024 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов. В 2025 г. ВОЗ приняла **международную декларацию о реабилитации** инвалидов.

профессиональную реабилитацию (обучение лиц, утративших трудоспособность, новым профессиям, доступным им по состоянию здоровья), **социальную реабилитацию** (реинтеграция инвалида в общество, его рациональное и оптимальное трудоустройство с целью уменьшения экономических потерь общества).

Поданным немецких и польских исследователей, непрерывная реабилитация сроком от 1 года до 6 лет возмещает денежные затраты на реабилитацию в 10-20-кратном размере,

Реабилитация любого, а тем более онкологического больного должна носить комплексный характер. Ее эффективность бывает выраженной только в том случае, если она проводится при участии врачей, педагогов, психологов, работников органов социального обеспечения, юристов, социологов, экономистов, представителей профсоюзов, протезистов и техников-инструкторов, средних медицинских работников, специалистов по лечебной физкультуре, гимнастике, массажу, трудотерапии.

В 1977 г. в серии Библиотеки практического врача издана первая в СССР монография В.Н.Герасименко, посвященная реабилитации онкологических больных. Автор выделил следующие шесть принципов реабилитации: 1) возможно раннее ее начало, 2) непрерывность; 3) комплексный характер реабилитации; 4) индивидуальность системы реабилитационных мероприятий; 5) осуществление реабилитации в коллективе; 6) возвращение к активному общественно полезному труду.

Реабилитация в детской онкологии имеет свои особенности. Они связаны с тем, что восстановительное лечение направлено на пациента, который не занимается общественно полезным трудом, не несет материальной нагрузки, не сформирован ещё до конца как личность. Ребенок и подросток с физиологической точки зрения - это растущий организм с сформированными анатомическими и физиологическими функциями. В психологическом плане пациент не имеет жизненного опыта, мировоззрение и отношение к окружающему у него еще не устоялось, психика крайне ранима, особенно в настоящее время, когда так ярко выражены признаки акселерации детей.

Учитывая указанное, реабилитация в детской онкологии должна быть рассчитана на значительно больший срок. В отличие от пожилого человека у ребенка впереди большая жизнь, в которой он должен приобрести профессию, обзавестись семьей, воспитать детей.

В процессе лечения врачи должны выбрать наиболее юнальные методы, которые при прочих равных условиях могут ми. минимальные побочные осложнения. При этом следует ГЫВЫ ь, что многие калечащие операции, которые проводятся у и БЫХ, в детском возрасте не являются необходимыми всвязи • ВЫСОКОЙ чувствительностью большинства опухолей в детском ни ipacTC к лучевым и лекарственным методам терапии.

Реабилитация у детей с опухолями состоит из двух к и НИ нов - психического и физического, тесно связанных между

- Психическая реабилитация взаимосвязана с деонтологией
- начинается с момента установления диагноза злокачественной и Уже в этот период ребенок (речь, конечно, идет о детях i гаршего, школьного возраста) должен быть готов ко in иытаниям, но в то же время должен верить в свое !адача врача существенно облегчается тем, что юсток более внушаемы и оптимистичны, чем пуст учитывать, что дети обладают меньшей игом, чем взрослые, и за них приходится еляя им особое внимание и оказывая троны врача и окружающих. Дети не • шпей неполноценности и должны ичаются от сверстников и смогут, i изнь также, как их товарищи. покачественной опухоли Вольпой или излеченный от н ЧИС м.ное положение, а братья • при этом определенный ущерб. Этого нельзя

и>м<

I- i Mill пшионара, врач должен провести и. с учителями (в ряде 14) (с гем чтобы, при на iичии

ППрс 1С 1СIIIИ

.1МП\ i.iimn .1 ии и т.д.) Г'И п.мп 1И Наиба JCC рii |умную манеру об| бьпь не к i к, .1 ра гумная под i

В процессе лечения :icn\ вынуждены перио lin< ки прерывать iу, в гаких случаях следует обеспечить преподавание на иом> и in в больнице, - это дает больным дополнительные СИЛЫ в борьбе i п шь.

Следует указать при этом на важность так называемой "косметической" реабилитации. Многие дети, получающие лучевую и лекарственную терапию, временно лысеют. Эпиляция может длиться иногда два года и более после окончания лечения.

Мальчики, а особенно девочки-подростки, очень переживают облысение, нередко в связи с этим возникает у них депрессия. Детей необходимо убедить в том, что этот процесс обратим и показать им детей, у которых волосяной покров после лечения восстановился. Не менее важной является возможность применения временно париков для девочек, что устраняет многие нежелательные эмоции.

Дети весьма болезненно (как и взрослые) относятся ко всем дефектам на лице, возникающим после операции по поводу различных опухолей головы и шеи (резекция челюсти, энуклеация и т.д.). В таких случаях необходимо как можно раньше провести протезирование, современные методы которого позволяют получить хорошие косметические результаты.

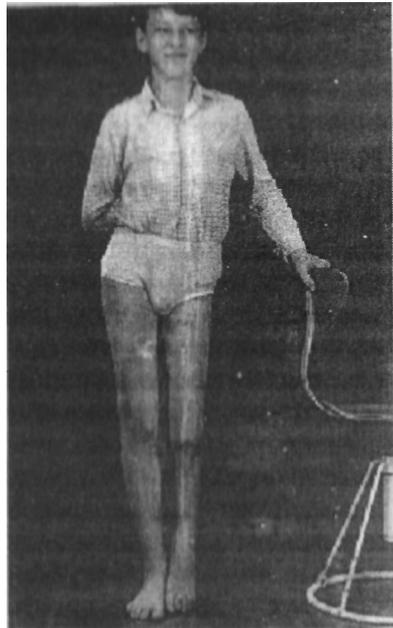
С этой целью следует при операциях на шее и на лице накладывать швы, удовлетворяющие в косметическом отношении. Следует помнить, что операция проводится на растущем организме и при проведении хирургических разрезов нужно выбирать наиболее щадящие доступы.

Физическая реабилитация у детей сложнее, чем у взрослых. Приходится учитывать, что ребенок растет, меняются соотношения и пропорции частей тела. Так, например, не оправдала себя операция замещения удаленной пораженной кости эндопротезом у детей в возрасте до 10 лет, так как интенсивный рост здоровой конечности приводил к значительной разнице в длине конечностей, выраженному уродству и невозможности пользоваться протезированной конечностью. В связи с этим сохранные операции с эндопротезированием возможны лишь у детей, заканчивающих интенсивный рост.

Сложность изготовления протезов у детей усугубляется тем, что их приходится менять несколько раз, по мере роста пациента. Но оставлять детей без протезов нельзя, т.к. они необходимы не только для физической (здесь, как и у взрослых, желательнее раннее протезирование), но в значительной степени для психической реабилитации. При этом протезирование служит хорошим психологическим фактором и для окружающих детей. Они видят, что у их товарища имеется протез, которым он легко пользуется, и с меньшей боязнью идут на такую же операцию.



Р и с. 3. Экспресс-протезирование у девочки 10 лет после ампутации по поводу остеогенной саркомы.



г и т і і,ши.пни і і пси через
 [ммни опори
 ции и< | ПОСОДУ "" имениной
 нш пенни і имени и удале-
 l in Him n :>нд<>про|<! i.i
 и на 5 см.

Р и с. 5. Тот же больной с наружным протезом.

В системе реабилитационных мероприятий важной составной частью является лечебная физкультура, которая применяется не только для детей, утративших конечности, но и для всех пациентов, лечившихся по поводу злокачественной опухоли. В специализированных онкопедиатрических отделениях необходимо иметь физкультурный зал и работающего постоянно врача лечебной физкультуры. Занятия лечебной физкультурой улучшают общее состояние ребенка, предупреждают развитие многих осложнений лечения и исправляют последствия различных видов терапии (сколиозы, деформации грудной клетки и т.д.). Зал лечебной физкультуры должен быть оборудован всеми необходимыми для занятий снарядами. Дозированная лечебная физкультура должна проводиться как до начала интенсивного лечения, так и в послеоперационном периоде (дыхательные упражнения, общая зарядка). Она является необходимым и обязательным мероприятием в течение длительного времени.

It.I шороисншис от злокачественной опухоли дети, т. гигающие триода половой зрелости и юности, затем р про (укТМИОГО периода, ставят перед врачом вопросы так или иначе сия laiuibie с реабилитацией: могут ли они иметь семью, и и' И китчу реабилитации входят мероприятия по обеспечению i • > Лк • + мости иметь ребенка в последующем.

В **ВОЛСКОЙ** онкологии особенно необходимо щадить половую • Ф< р\, так как от этого во многом зависит последующая жизнь **ЮНОШИ** И ИИ аснушки. Для профилактики постлучевой кастрации • о тми нс голько рациональная методика облучения и защита органон ими «и пита яичников. С этой целью прибегают щ MI и фиксации яичников хирургическим путем, если при ми. к щипнем облучении есть опасность, что они попадут в |учсения и воздействия на них проникающей радиации.

V м.) п.чикои, если они получают неправильную информацию 0 i моей боле мши и методах лечения (особенно часто это бывает рациях ми поводу опухолей яичка), впоследствии возможно и< in ихической импотенции. В таких случаях необходима им.in риотн психотерапевта и сексолога, и, в первую очередь, шип. врача И леченные больные, став взрослыми, способны ... MO к поломи им шил, но и к аеторождению.

iv.ii.nmu.iiiiiiH наги кой онкологии делает еще первые шаги. I lot l им .ni -Нutu и и ошш iu. |i. ii., iii. iii. ii()ua пока «ания и методики **ЯМОНИИ** Ииног юченин |стсй со июкачественными • юнг luivpio «инк моканной системы реабилитации i oi om» оло| ии цело будущего.

И **ИДАМ КВЖДЫЙ** пациент, перенесший злокачественное новообразование в детстве, должен быть подвергнут сугубо **ИНДИВИДУАЛЬНОЙ** реабилитации, но полноценность и эффективность **ВС** В первую очередь будет связана с комплексным воздействием **МО**... **ИНСХОЙ**, профессиональной и социальной реабилитации.

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глава **одиннадцатая**. ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы - наиболее часто встречающиеся злокачественные новообразования детского возраста. По данным Peller (1960), лейкозы *по* отношению ко всем злокачественным новообразованиям у детей в Англии составляют в среднем 43,7%, в США - 46,6%, в то время, как у лиц старше 60 лет они равняются соответственно 1,6 и 3,5%.

J.Yonng, R.Miller (1975) считают, что лейкозами среди детей в возрасте до 15 лет болеет 1 ребенок из 2000. Среди опухолей у детей моложе одного года лейкозы не имеют столь высокого удельного веса. По-видимому, они составляют не более 8-12% всех злокачественных опухолей у детей в возрасте до 1 года (Д.А.Дурнов, 1984).

Чаще заболевают дети дошкольного и младшего школьного возраста. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 2 до 4 лет. Мальчики болеют в 1,5 раза чаще, чем девочки. Среднегодовой показатель заболеваемости в Европе среди детей колеблется от 5 до 8 на 100000 детского населения. В семьях лиц, больных острым лейкозом, риск заболеваемости повышается почти в 3 раза.

Лейкозам у детей в отечественной литературе посвящены монографии Г.С.Мухамедзяновой (1961), Н.С.Кисляк, Л.А.Махоновой, Т.Е.Ивановской (1970), И.М.Воронцова, Н.А.Курачевой, В.К.Миронович (1972), М.П.Павловой (1972), Е.Б.Владимирской, Н.А.Торубаровой (1985), Н.А.Алексеева, И.М.Воронцова (1988).

Проблеме изучения этиологии, патогенеза и эгшяемиологии лейкозов придается большое значение. В этом аспекте лейкозы изучены значительно лучше, чем все другие злокачественные опухоли в детском возрасте. Однако все еще остается очень много нерешенных вопросов, которые особенно активно изучаются в последние годы.

Описано много случаев, возникновения лейкоза у нескольких членов одной семьи. И.А.Кассирский (1967) сообщил о семье, где

и и' nil погибли от лейкоза в возрасте 6-8 месяцев.
И \ Кассирский и Л.Б.Юшкевич (1963) в большом обзоре,
именно в семейному лейкозу, анализируя 139 описаний этого
патологии, указывают, что 3 и более случаев лейкоза в одной
семье, и 18,6% наблюдений. Эти же авторы сообщили

• и гннчч v > ш инспон.

И... Шую работу по изучению врожденного лейкоза провел
ирсп (1¹)81). Он обобщил более 150 случаев врожденного

И обширном обзоре литературы он приводит различные

им > IC v новорожденных и детей раннего возраста. В

ШН-УМ что, по мнению J.Vernard, G.Mathe (1964),

иных должен быть отнесен к эмбриопатиям.

,шне врожденного лейкоза с различными

ими такими, как болезнь Дауна, пороки сердца,

и мшит M Wjoones и соавт. (1976), указывает на

рушений. В.М.Бергольц (1973) считает,

[снный лейкоз возникают в

' • и ори in и условиях генетической

и оЛюк- происходит и наблюдение

в ребенка 28 дней,

и подвергалась

ианию, по их

• | лейкоза.

Ляюп(ие

гели

ірі,НІ

(1111.14 !!

II 1.1 M

... і п ' і

>>1.1\

юнпшимнием и ро шми

... і пи Р В Фомина, 1979),

А Stewart (1961) высказывает мысль о том, w оз j

иной возрастной группы (до 4 лет) обусловлен

и прс щолагаеп наличие двух форм лейкоза: мерная

герна идя детей младшего возраста и возникает на

фоне семейного предрасположения, вторая - для детей более старшего возраста, где преобладают негенетические факторы в возникновении заболевания.

В связи с семейной предрасположенностью к лейкозу у некоторых детей изучался и наследственный фон. Особое внимание было уделено при этом связи лейкоза с болезнью Дауна. Эта закономерность изучалась многими авторами. **S.Wald** и соавт. (1961) вычислили, что риск заболеть лейкозом у лиц с болезнью Дауна в 30-50 раз больше, чем в общей популяции. По данным **R.Miller** (1964), болезнь Дауна встречается не только среди больных лейкозом, но и среди их родственников. **R.Miller** и соавт. (1958) сообщили, что для болезни Дауна и лейкоза характерны следующие общие закономерности: матери больных значительно превышают возраст матерей в популяции, у матерей детей с болезнью Дауна и лейкозом количество выкидышей и мертворождений превышает ожидаемые цифры. Некоторые авторы указывают на возможную связь врожденной гипопластической анемии Фанкони, врожденной агаммаглобулинемии и других аномалий с лейкозом.

По данным **С.А.Балакирева** (1981), изучавшего лейкозы у детей раннего возраста, к моменту наступления беременности ребенком возраст более 30 лет был у 39% матерей и 40,54% отцов. 4% матерей до настоящей беременности имели случаи рождения детей с врожденным пороком сердца. Все дети с врожденными лейкозами были рождены от повторных беременностей, которым предшествовал медицинский аборт. Профессиональные вредности до беременности и во время нее отмечены у 15% матерей, причем в половине случаев у матерей, родивших детей с врожденным лейкозом. При взрыве атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки среди детей, находившихся на расстоянии 1,5 км от эпицентра взрыва, показатель заболеваемости лейкозом оказался в 1,5 раза выше, чем средний.

D.Fiteg и соавт. (1965) сообщают, что у детей, получавших рентгенотерапию волосистой части головы с целью эпиляции, лейкоз возникал достоверно чаще. **A.Stewart** и соавт. (1963) и др. сообщают, что дети с облученной вилочковой железой чаще заболевают лейкозами и злокачественными опухолями щитовидной железы.

Особый интерес для детской онкологии представляют работы по выяснению последствий внутриутробного облучения плода.

A. Stewart (1965) отмечает, что в случае внутриутробного облучения злокачественные опухоли, в том числе лейкоз возникали в 1 раз чаще, а по данным Lejeune (1965), разница с контролем ювасмостью лейкозом облученного и необлученного плода превышала 15 раз. По-видимому, наиболее достоверные данные приводят D. Mac-Mahon, R. Hutchinson (1964), которые считают, что при облучении плода лейкозы у детей возникают на 40% чаще, чем у необлученных. Внутриутробное облучение, по мнению Im и соавт. (1966), в I триместре беременности увеличивает заболеваемость лейкозом на 20%, во II - на 82%, в III - на 100%. При наличии в анамнезе у матерей выкидышей и порожденных вероятность заболеваемости лейкозом у того плода становится двукратной.

В большой работе M. Graham и соавт. (1966) указывают также на риск постнатального облучения плода (вероятность рождения ребенка (риск заболеваемости лейкозом) у ребенка в 2,1 раза выше). Облучение отца ребенка на 30%. И.М.Воронцов (1972), на основании своих наблюдений, считает, что тип ионизирующего излучения необходим для оценки риска облучения еще ребенка.

При изучении лейкозов, их родственников и повышение содержания п-оксифенил-ИСКП раннего возраста с лейкозами и особенно рения ее наблюдалась у некоторых матерей, имевших в анамнезе лейкоз. В связи с этим С.А. Балакирев и соавт. считают, что не следует думать о трансплацентарном переносе метаболита тирозина (п-оксифенолмолочной кислоты) от матери к плоду.

Работы по эпидемиологии лейкозов у детей также позволили выявить некоторые закономерности.

Влияние географических условий выражается значительным различием заболеваемости в различных странах и даже областях; например, смертность от лейкозов детей в возрасте до 1 года на 100000 детского населения по данным ВОЗ от 1977 г. составляла в Голландии, Болгарии, Гондурасе 0,6-0,8, в Бельгии, Финляндии, Испании, Кюрасао, ФРГ, Англии и Уэльсе 1,5-1,9, в Венгрии,

ГДР, Румынии, Португалии, Филиппинах, Японии 3,1-3,7, в Дании, Австрии 4,2-4,3. Однако причина таких колебаний до сих пор не выяснена. Рядом авторов указывается на различие уровня заболеваемости лейкозом у различных рас и наций (так, негры США и Южной Африки болеют чаще, чем белые в этих странах) поляки и русские, живущие в США, болеют лейкозом в 2 раза чаще, чем все население в целом (D.Mac-Mahon, 1964).

Большинство исследователей указывают, что заболеваемость лейкозами городских детей значительно выше, чем сельских. Вместе с тем И.М.Воронцов (1972) отмечает, что можно ожидать исчезновения этой разницы, так как заболеваемость лейкозом нарастает особенно быстро в сельской местности. Отмечается сезонная закономерность в заболевании лейкозом. Врожденные формы лейкоза чаще обнаруживаются в весенние месяцы. J.Fraumens (1965) указывает, что наиболее часто лейкозом дети заболевают в зимние и весенние месяцы. По мнению И.М.Воронцова (1972), дети заболевают лейкозом преимущественно зимой и реже всего весной, а умирают чаще зимой и весной.

Некоторые зарубежные авторы (D.Pinkel, 1959), отмечают, что в экономически лучше обеспеченных семьях смертность детей от лейкоза значительно выше, чем в менее обеспеченных семьях. По данным D.Mac-Mahon, вероятность заболеть лейкозом для ребенка, родившегося у матери старше 40 лет, на 4,0% выше, чем для других детей. И.М.Воронцовым (1972) отмечено, что риск возникновения лейкоза увеличивается для детей, родившихся от матерей, перенесших во время беременности острые вирусные инфекции, страдавших токсемией. Общий риск возникновения лейкоза при патологии беременности - 2,76%. Отмечается влияние и неблагоприятного течения предшествующих беременностей (выкидыши, кровотечения, мертворождения).

Некоторые авторы указывают на связь лейкоза с профилактическими прививками. Так, С.А.Балакирев (1981) у 20% детей с лейкозом в раннем возрасте выявил возможную роль провокационного характера профилактических вакцинаций, чаще всего после АКДС, проведенных в период острых респираторных заболеваний или сразу после них. В.Т.Морозова, Р.Л.Марцишевская (1963) считают, что иногда профилактические прививки ускоряют развитие лейкоза, обостряют его течение. А.S.Stewart (1961) указывает, что дети, заболевшие лейкозом, чаще, чем другие, страдают

(О возникновении заболевания инфекционными и простудными и ИСзнями. И.М.Воронцов (1972) отмечает, что в период новорожден поста у детей с лейкозом чаще находили затянувшуюся желтуху И респираторные расстройства.

Кроме врожденных аномалий развития, указанных выше и | и редко сопровождавших лейкоз у детей, увеличилось число случаев пор жов сердца. С. А Балакирев (1981), анализируя 102 наблюдения ігикота у детей раннего возраста, установил, что среди гвенни ков больных детей в 38 % были злокачественные опухоли, прпкм в 10% были выявлены злокачественные новообразования > || .и г юроны отца, так и со стороны матери.

Многими авторами выявляется "очаговость" заболевания им лейкозом у детей, иногда очень выраженная. Достаточно if плюю объяснения этому нет.

Этиология лейкозов до настоящего времени окончательно

- на Вирусно-генетическая теория возникновения
- мучила наибольшее подкрепление фактами при юрименте именно лейкозов. В настоящее время ІСния, что практически все позвоночные от |" приматов (обезьян) могут болеть лейкозами, і юогия лейкозов у них считается доказанной.
- І го в настоящее время доказана вирусная |юрм лейкозов у тех млекопитающих и иск имеет тесный контакт, - крупный іп, мыши, куры. Большое внимание ' . IIIII <• IIII л - Барр как кандидат в возбудители рмпта, назофарингеального рака,

і " і ч і русной этиологии лейкозов, ни. па лейкоз взгляд как на роиссс, Против лейкоза как мі)логическую опасность, іd нремсни ни один из имевших теснейший і ним чаболеванием. НИІ І рови больного

іп прирп ш І тГичлевания.

Иотмятерей болевших юикозом во время и... т. частота возникновения гсйкоза \ [етей пыла ишчтите п.не меньше І "<

В настоящее время вирусно-генетическая теория возникновения опухолей уточнена на молекулярном уровне в виде теории онкогенов.

Согласно этой теории, в клетках позвоночных содержится наследственное вещество онкогенных вирусов, содержащих РНК, но не содержащих ДНК, и в связи с этим названных онкорнавирусами. Вирус в клетке находится в неактивной форме, так как деятельность вирусных генов подавлена клеточными репрессорами. Физиологическая деятельность клетки нарушается, а действие клеточных репрессоров "ослабевает" под влиянием физических и химических канцерогенов, радиации. При ослаблении репрессоров вирус активируется. На РНК вируса за счет обратной транскриптазы синтезируется комплементарная к нему ДНК. С помощью эндонуклеазы ДНК включается в геном клетки и изменяет ее наследственный аппарат таким образом, что клетка приобретает способность к автономному, неконтролируемому организмом размножению и росту, т.е. малигнизируется.

Напряженность процессов деления наиболее велика в кроветворной ткани как в связи с особенностями ее физиологических функций, так и в связи с потребностями быстро растущего и развивающегося организма ребенка. В связи с этим при определенных условиях перенапряжение и срыв репрессорной функции в кроветворной ткани по сравнению с другими тканями более вероятен. Этим объясняется наиболее высокая частота лейкозов именно в детском возрасте. Онкорнавирусы содержатся и в половых клетках, что обеспечивает их вертикальную передачу от родителей детям.

В этой связи все факты этиологического и эпидемиологического плана, изложенные ранее, можно рассматривать как причины, способствующие ослаблению функции клеточных репрессоров. К таким причинам можно отнести хромосомные аномалии, иммунодефицитные состояния, вирусные инфекции, вызывающие напряжение клеточного иммунитета и выраженную гиперплазию клеток и тканей, хронические воздействия на клетки тканей физических и химических канцерогенов, одномоментное массивное воздействие ионизирующей радиации.

Патогенез. По современным воззрениям, лейкозы - это опухоли из родоначальных кроветворных клеток паренхимы костного мозга. Лейкемические клетки при той или иной разновидности лейкоза являются потомством одной, подвергшейся

мутации клетки. Видоизмененная лейкемическая клетка отличается от нормальной родоначальной клетки тем, что она утрачивает способность к созреванию и дифференцировке. Если в норме в процессе созревания и дифференцировки кроветворные клетки теряют способность к делению, то лейкемические клетки теряют способность к созреванию, дифференцировке, а число циклов деления у них бывает значительно большим, чем у нормальных кроветворных клеток. В связи с этим даже из одной (родоначальной, мутировавшей, ставшей лейкемической) клетки может образоваться целый клон клеток, имеющих сходную цитоморфологическую и цитохимическую характеристику. Огромная клеточная продукция кленового происхождения - ключ к пониманию патогенеза лейкозов.

В 1949 г. Foulds, изучая опухоли молочных желез у мышей, ввел понятие опухолевой прогрессии. Под опухолевой прогрессией понимается постепенное возникновение ряда необратимых и миснсий в опухоли, характеризующих ее новые качества, но не iiiiii.i! ни с величиной опухоли, ни со скоростью ее роста.

иНийс клиническое проявление опухоли может произойти ил П пш опухолевой прогрессии.

Понятие об опухолевой прогрессии в учение о лейкозах

- И.Воробьевым. Основными закономерностями и являются угнетение нормальных ростков рную < очередь того ростка, из которого развился

цитоморфп

ванных i
утрата фер
цитохимия!

способности секрет! ,
способности леи I

органов кроветворен ил
кроветворения и отсутствие I
связанности метастазов лейкеми¹

ткани, автономность этих метастазов; оамоподдерживаемость
дейкемического клона, динамичнехп. его свойств в прои свесе пс юния,
приобретение все большей агрессивное!и и устойчивости к
действию цитостатической терапии; постепенная смена
моноклоновой стадии лейкемической прогрессии по шклоповой,

i); прогрессирующее увеличение
изменений кроветворной клетки и
иического клона (смена дифференциро-
мин. I растание клеточной анаплазии,
ифичности, морфологическая и
ицирусность" клеток, утрата
Юньий белок); приобретение
ни размножаться вне
ани вне органов
ЮСИ и взаимо-
ра мые органы и

что обеспечивает неуклонное прогрессирование заболевания, приводит на определенном этапе к терапевтической неуправляемости процессом.

Лейкемические клетки неоднородны. В определённом клоне лейкоэмических клеток различают активно делящуюся, пролиферирующую популяцию и так называемую "дремлющую", неделяющуюся популяцию.

"Дремлющая популяция", составляющая от 10 до 90% всех лейкоэмических клеток, периодически пополняет популяцию активно делящихся клеток, а часть активно делящихся клеток после очередного митоза пополняет популяцию неделяющихся, "дремлющих" клеток. Популяция лейкоэмических клеток является самоподдерживающейся и самовоспроизводящейся. Другие клетки не переходят в нее.

В основу разделения лейкозов на острые и хронические в свое время был положен клинический принцип. Вплоть до 50-х годов XX века специфических средств лечения лейкозов не существовало. В связи с этим в ту пору течение острого лейкоза можно было сравнить с молниеносным сепсисом: дети болели 30-40 дней, взрослые - 40-50 дней. При хронических лейкозах даже без лечения длительность заболевания от первых проявлений до летального исхода превышала 6 месяцев и часто достигала даже нескольких лет.

В настоящее время четко показано, что в основу разделения лейкозов на острые и хронические должен быть положен патогенетический принцип. К острым лейкозам относят опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на начальном уровне созревания, к хроническим - с частичной задержкой созревания, что приводит к накоплению клеток на разных уровнях созревания.

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Клиника. При лейкозе у детей специфических клинических симптомов для этого заболевания не существует. Только совокупность клинических проявлений и онкологическая настороженность позволяют заподозрить начальные проявления этого заболевания у детей.

Самыми первыми клиническими проявлениями заболевания, на которые обращают внимание родители детей, являются вялость,

слабость, раздражительность, повышенная утомляемость, неясное повышение температуры, бледность, снижение аппетита, кровоизлияния (геморрагии на коже), кровотечения (чаще носовые), боли в костях и суставах, увеличение периферических лимфатических узлов, головная боль. У детей раннего возраста (до 3 лет) родители отмечают бледность, повышение температуры, частый жидкий стул, и появление на коже инфильтратов, различных опухолей, увеличение ж и нота в связи с увеличением селезенки.

Наиболее ранними гематологическими проявлениями острого лейкоза у детей считают анемию, лейкоцитопению или лейкоцитоз, и рi >мбцитопению, значительно увеличенную СОЭ.

При малейшем подозрении на острый лейкоз показано обследование костного мозга методом пункции, так как уже при первых проявлениях лейкоза удается выявить специфические изменения в костном мозге. Исключение составляют и ИИ и Иь экстрамедуллярные (внекостномозговые) очаги

и ие проявления острого лейкоза у детей складываются из следующих признаков, важнейшими из которых являются: и I MI пещеский, гиперплазия кроветворных органов, и; и гоч и юсть, лихорадка, алгидный (болевоый)

и отмечают вялость, слабость, и| игр и занятий. Дети утрачивают интерес к играм, у них появляется апатичное поведение детей: они вялыми, чрезмерно бледными, вплоть до и I - I гарших детей ип. . . .• понижается

пк и) ||\
ЮМ
• ЮО'

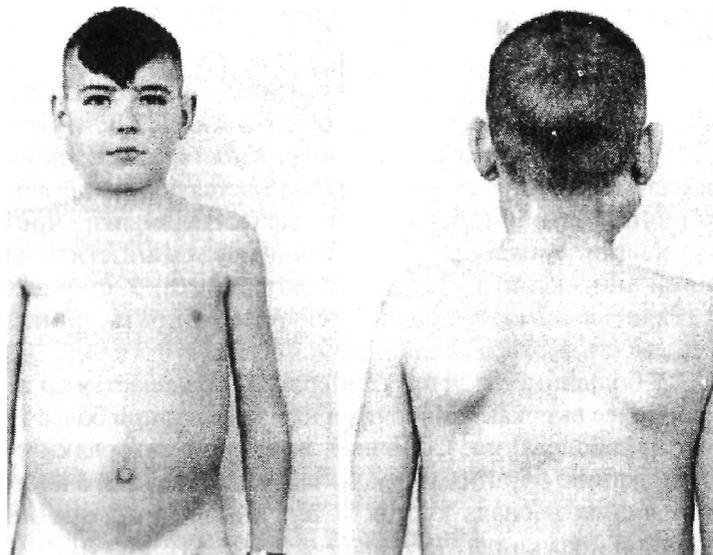
рМ(III. HU MI 1 |. . . . линии
вторичной инфекции

Кожные проявления острого лейкоза характеризуются бледностью. Реже наблюдается бледновато-серый оттенок кожи, субиктеричность и выраженная желтуха. На коже появляются

кровоизлияния различной величины и формы: от мелкоочечных (петехиальных) до крупных синяков (экхимозов), не имеющих четкой локализации и не связанных с травмами. Кровоизлияния в виде энантем на слизистых оболочках иногда обнаруживаются на твердом и мягком небе, на дужках и на миндалинах.

Кровоточивость и кровоизлияния являются чрезвычайно характерными признаками острого лейкоза у детей. Наиболее часто отмечаются носовые кровотечения - интенсивные и обильные, профузные. Относительно реже наблюдаются кровотечения из десен, из слизистой глотки, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Кроме того, наблюдаются кровоизлияния в кожу, в слизистые оболочки, в мозг, в среднее ухо, во внутренние органы.

У большинства больных равномерно увеличены все группы лимфатических узлов, причем характерной особенностью является симметричная генерализованная лимфаденопатия. Размеры лимфатических узлов значительно варьируют. Обычно узлы безболезненны, эластической консистенции, не спаяны с окружающей клетчаткой. Кожа над ними не изменена. Не наблюдается нагноения лимфатических узлов и образования свищей.



Р и с. 6. Увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов справа и слева у мальчика 13 лет, страдающего острым лимфобластным лейкозом.

Одутловатость лица и припухлость слюнных желез, развивающиеся у больных при лейкомической инфильтрации слюнных и слезных желез, описываются как синдром Микулича при остром лейкозе.

У большинства детей при остром лейкозе отмечается совместное увеличение селезенки и печени на 2-4 см из подреберья. Консистенция селезенки и печени бывает эластичной, средней плотности или плотной, поверхность - гладкой, эластичной, пальпация не вызывает болезненности. При значительном увеличении указанных органов размеры выступающей селезенки всегда несколько больше чем размеры печени. У части детей селезенка достигает огромных размеров (спленомегалия), пальпируется ниже пупка и даже в малом тазу. При изолированном увеличении указанных органов размеры выступающей селезенки всегда несколько больше, чем размеры печени. У части детей селезенка достигает огромных размеров (спленомегалия), пальпируется ниже пупка и даже в малом тазу. При изолированном увеличении указанных органов увеличение селезенки встречается чаще, чем УОЛКЧЮИ печени. Под влиянием лечения или самопроизвольно колебания размеров выступающей из подреберья селезенки выражены несколько больше чем колебания размеров печени. Под к- УПКП или печени клинически правого подреберья.



Р и с. 7. Увеличение шейных, подчелюстных, подбородочных, подмышечных лимфатических узлов, печени и селезенки, "лейкемоиды" (опухольевые узлы) в толще мягких тканей у девочки 14 лет при остром лейкозе,

Боли в костях и суставах, наряду с приглушением тонов сердца, систолическим шумом на верхушке сердца, тахикардией в связи с общей интоксикацией при остром лейкозе зачастую приводят к ошибочной диагностике ревматизма у детей.

Боли в области живота схваткообразного характера или ноющие, постоянные, достигающие большой силы, мучительные или быстро проходящие, но повторяющиеся, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, снижением аппетита вплоть до анорексии, иногда приводят к ошибочной диагностике "острого живота". Схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся тенезмами и кровью в стуле иногда симулируют клинику острой дизентерии. Только совместное наблюдение за больным педиатра, хирурга и инфекциониста и учет всей совокупности клинических и гематологических проявлений позволяет избежать диагностической ошибки и неоправданных организационных мероприятий (перевода больного в инфекционное отделение, или оперативного вмешательства).

У части детей при остром лейкозе отмечаются боли в области спины, поясницы, крестца. Интенсивность этих болей бывает различной, иногда они достигают большой силы: дети теряют способность к передвижению, могут лежать только на шите, малейшее движение и перемена положения в постели вызывает боль большой силы, поэтому дети кричат, не могут уснуть. Болеутоляющие и наркотические средства оказывают кратковременный и непостоянный эффект. Описанные боли связаны со своеобразным клинко-рентгенологическим проявлением острого лейкоза у детей - "бревиспондилией". На рентгенограммах отмечается повышенная прозрачность всех костей позвоночника, уплощение тел преимущественно грудных и поясничных позвонков и в меньшей степени - крестцовых, утолщение в несколько раз межпозвонковых дисков.

Упорные головные боли и симптомы общего поражения центральной нервной системы в виде вялости, сонливости или возбуждения, бреда, галлюцинаций связывают с интоксикацией центральной нервной системы продуктами извращенного обмена, с анемией и кислородным голоданием и с расстройствами мозгового кровообращения, с отеком и набуханием вещества головного мозга.

Иногда при остром лейкозе у детей наблюдают припухлость в области кистей и стоп, опухолеподобные узлы в толще кожи и

п\ iKiiiiLii, на голове, в области глазницы, на ключице, на бедре, i it юплткс. Такие узлы безболезненны или слегка болезненны при пи ii.ii.Miiii, имеют тестоватую, эластичную или плотно-эластичную kn KIR-I снцию, кожа над ними слегка гиперемированная или бледная. Эти проявления обусловлены локализацией лейкемических ш и фильтратов. Опухолеподобные узлы в толще кожи носят название i iii.ix лейкоидов".



Р и с. 8. "Яйкемоид" у мальчика 8 лет с острым лейкозом.

У части детей наблюдают специфические явления со стороны роговой полости, зева и глотки. В основе их возникновения лежит сочетание лейкемической инфильтрации и общей иммунологической недостаточности. Припухшие десна бледного цвета i юкрывают часть поверхности зубов (гиперпластический гингивит). На деснах, на слизистой ротовой полости и на миндалинах легко i fpa чуются некротические и гангренозные участки (некротические

и гангренозные гингивиты, стоматиты, ангины). Миндалины зачастую покрываются дифтерийскими пленками. После отделения некротических участков остаются изъязвления с бледным, вяло гранулирующим дном (язвенные гингивиты, стоматиты, ангины). Язвенные поражения имеют тенденцию распространяться на десны, мягкое небо, на всю глотку: В доантибиотическую эру у детей, больных острым лейкозом, описывалась нома - токсическая форма язвенного стоматита с гангреной кожи вокруг ротовой полости. Развитие номы связывалось с симбиозом Плаут-Венсана: *Vac. fusiformis* и спирохеты. Аналогичные поражения наблюдаются на слизистой оболочке всего пищеварительного тракта, **гортани**, трахеи, что вызывает **клинику язвенной болезни, острого живота, тяжелого крупа**.

Гранулоцитопения, низкая фагоцитарная активность каждого отдельного "лейкемического" гранулоцита, замещение нормальной лимфоидной ткани лейкоэмбриональными инфильтратами, утрата лимфоидной ткани способность к дифференцировке и к образованию антител, нарушение иммунологических реакций замедленного типа, низкое содержание в крови пропердина создают синдром иммунологической недостаточности. Дети, больные острым лейкозом, при малейшем контакте легко заболевают инфекциями, нередко являющимися непосредственной причиной гибели больных. Респираторная инфекция быстро проявляет нисходящий характер поражений и быстро приводит к развитию мелкоочаговых и сливных пневмоний. Как проявление септикопиемии, встречаются абсцедирующие пневмонии, плевропневмонии, плевриты, перикардиты. Присоединение сепсиса к основному заболеванию сопровождается у детей ухудшением общего состояния, резким подъемом температуры гектического характера, ознобом, усиленным потоотделением, рвотой, отказом от пищи. Иногда у больных в этот период сокращается печень, селезенка, увеличенные лимфатические узлы, отмечается лейкопения. Иногда картина сепсиса развивается постепенно, тесно переплетаясь с картиной основного заболевания. Диагностике сепсиса в этом случае помогает выявление нескольких гнойных очагов у больного ребенка, например, пневмонии, отита, тромбоза, фурункула и пр. Малейшее нарушение целостности кожных покровов с внесением инфекции приводит к образованию панарициев, паронихий, абсцессов и флегмон, но у больных острым лейкозом эти поражения протекают без местной выраженной реакции, растянуто во времени. Раневые

и III при остром лейкозе и язвы после отпадения пч участков также отличаются вялым заживлением и пи шшкктмо к обширному распространению.

К шническая картина заболевания тесно связана с и и н1 тчным разрастанием патологической лейкоэмической ткани I кроветворных органах (костный мозг, печень, селезенка, фал ическис узлы), так и за пределами этих органов. Практически . шествует ни одного органа или ткани в организме, в которых і НІ бы локализоваться лейкоэмические инфильтраты.

I грмпальный период острого лейкоза (при отсутствии >φфска от лечения) является естественным продолжением рі мернутых проявлений заболевания. На передний план выступают I і ншн- СИМПТОМЫ, связанные с глубокими и часто необратимыми И (менениями в жизненно важных органах и полная утрата какой Вы ГО НИ было сопротивляемости организма. Дети сонливы, вялы, і шнамичны, плохо видят плохо слышат, иногда у них возникают і и галлюцинации. Резкие колебания высокой температуры юво I іи ней ознобом И резкой потливостью. Выражена одышка, ИНОГД ЦЬХВИЕ ПИШ ЧейН Стокса. Тоны сердца глухие, наряду с гнхикардией и маятникобразным ритмом сердечных сокращений ючаютаритмию, ритм галопа. Границы сердца Ш ива ОТ | I ИСТОЛИЧСКИЙ шум. Пульсу к' понижено Как признак

•№ >і Існтельно< ги появляются общие отеки. кнзываются от пищи, жалуются на боли в і градакл от неукротимой рвоты. Иногда отмечается і •• рное J величечие лимфатических узлов и селезенки, реже - печени. [еморрагический синдром выражен у всех больных. Обширные і н ниц ЛИЯНИЯ покрывают кожу и слизистые оболочки, кровоточат ДОНЫ, носовые кровотечения становятся частыми, обильными, профушыми, угрожают жизни больных. Заглатывание крови и желудочно-кишечные кровотечения вызывают тошноту, рвоту, дегтеобразный стул, клинику острого живота. У некоторых больных наблюдаются кровоизлияния в мозг, гемогидроторакс, гематурия. После тяжелых и обширных кровотечений лицо больного приобретает вид фарфоровой маски. Анемия, гипопротсинемия, нарушение сердечной деятельности и гемодинамики, почечная и г достаточность приводят к образованию отеков на лице и на нижних конечностях. Жидкость скапливается в полостях плевры перикарда, брюшной полости (гидроторакс, гидроперикард, асцит.

анасарка). Некрозы кожи и слизистых оболочек и присоединение вторичной инфекции вызывают тяжелые осложнения септического характера. В результате некротического поражения области надгортанника и голосовых связок у больных развивается афония. Характерен гнилостный запах изо рта. Среди осложнений, связанных с присоединением вторичной инфекции, на первом месте стоят пневмонии (мелкоочаговые, сливные, абсцедирующие, плевропневмонии), часто возникают плевриты и перикардиты.

Терминальный период заболевания может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель. Нередко смерть наступает вследствие присоединения вторичной инфекции. Чаще всего дети погибают от пневмонии, сепсиса и тяжелых геморрагических проявлений.

Периферическая кровь. Изменения периферической крови при остром лейкозе у детей разнообразны.

Состав красной крови и число тромбоцитов могут быть нормальными, особенно при начальных проявлениях заболевания. Чаще отмечается выраженная в той или иной степени анемия и тромбоцитопения. Число ретикулоцитов снижено или нормально, редко увеличено (после кровопотери, при эритромиелозе).

Число лейкоцитов варьирует в широких пределах - от низкого количества (лейкопеническая форма) до значительно повышенного. По количеству лейкоцитов в периферической крови различают лейкоемическую форму (количество лейкоцитов свыше $50 \times 10^9 / \text{л}$), сублейкемическую ($10 \times 10^9 / \text{л}$ - $49 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитов), алейкемическую ($5 \times 10^9 / \text{л}$ - $10 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитов), лейкопеническую (ниже $5 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитов).

В лейкоцитограмме характерна гранулоцитопения (абсолютное количество гранулоцитов менее $2 \times 10^9 / \text{л}$) и даже агранулоцитоз (абсолютное количество гранулоцитов менее $1,5 \times 10^9 / \text{л}$), большое количество недифференцированных клеток, миелобластов, лимфобластов или других незрелых, недифференцированных, бластных лейкоемических клеток. Число бластных клеток может варьировать от единичных элементов до тотального бластного состава. Промежуточные между бластными и зрелыми формами клетки могут отсутствовать или встречаться в количестве, значительно уступающем числу бластных клеток (лейкемическое зияние). По мере прогрессирования заболевания число бластных клеток в лейкоцитарной формуле увеличивается, терминальный период характеризуется, как правило, тотальной бластной формулой.

Г Бриду с клетками белого ряда, в крови могут обнаруживаться и юрные клетки красного ряда (эритробласты, пронормобласты, нирмобллы). Особенно высокое их содержание характерно для ирии и ромиелоза, по структуре ядра эти клетки могут напоминать МП и юбласты.

В лейкоцитарной формуле, особенно при лейкопении, ре ЛЬС недифференцированные бластные клетки могут и ствовать (алекемическая форма), соотношение нормальных форменных элементов при этом характеризуется обычно енным лимфоцитозом. Алейкемические формы острого лейкоза, протекающие с лейкопенией, анемией и тромбоцитопенией, иногда обо тачают как апластические (или псевдопластические) формы.

СОЭ у детей, больных острым лейкозом, значительно \ ве ичена: у половины детей свыше 60 мм/час, у четверти детей - "Г Ц) до 60 мм/час, у оставшейся четверти - до 30 мм/час.

Костный мозг. Исследование костного мозга обязательно НС юн, ко при подозрении на острый лейкоз, но и при выявлении ЛСЙксмических клеток в периферической крови, т.к. без этого и. и СДования нельзя получить истинное представление о степени и смической трансформации кроветворения,

И и ппичных случаях пунктат костного мозга чрезвычайно ючными элементами (миелокариоцитами). В этом случае ми.ш мои' оценивают как гиерцеллюлярный. При игическом исследовании костного мозга методом имобиопсии выявляют гиперплазию кроветворной ткани и шс площади жировой ткани.

Г |ри апластической форме острого лейкоза костный мозг шише 1 по черным, жировая ткань в этом случае занимает 1 25% площади (иногда до 50-75%).

и ом и остного мозга нарушается в пользу и ниОлюпстся мономорфная картина

трм.1 п,пои кроветворной ткани т.. in n.iii.niiti' метаплазии. Лейксмические iii.iiit м- п.ним вни юЦИТОЗОМ С п ш микрогенераций и выраженными пениями и и[iv 1 гуры ядер и **цитопла 1мы.**

я ира н'пко iii.ix клеток резкоанаплазированы они округлые, ценные, юпастные, иногда напоминают ядра моноцитов И in ке имеют Причудливые очертания. Структура ядер варьирует

от очень нежной до грубой, с неравномерным расположением глыбок хроматина, с одним или несколькими ядрышками различной величины.

Цитоплазма лейкозных клеток бывает либо очень скудной, в виде небольшого фрагмента у одного из полюсов ядра, либо обильной, с четкими или неровными, фестончатыми краями. Цитоплазма окрашивается в интенсивный сине-голубой цвет, особенно по периферии клетки. Вокруг ядра часто выделяется более светлая перинуклеарная зона. Часто выявляется вакуолизация цитоплазмы и наличие в ней включений в виде мельчайших, пылевидных гранул, придающих цитоплазме розоватый оттенок, или более крупных зерен, иногда вытянутой формы (палочки Ауэра).

Степень морфологической анаплазии лейкозных клеток столь разнообразна, что практически носит индивидуальный характер, представляя собой своего рода "визитную карточку" больного.

Анаплазия родоначальных клеток при остром лейкозе, по современным данным, проявляется утратой ими способности к дифференцированию и созреванию. Лейкемические клетки долго живут и приобретают способность к учащению митозов. В связи с этим в костном мозге преобладают, недифференцированные клеточные элементы - бластные формы, происходит задержка созревания форменных элементов на стадии проформ, нормальные кроветворные элементы (мегакариоциты, эритрономобласты, зрелые гранулоциты) в результате опухолевой прогрессии вытесняются лейкоемическими бластными клетками вплоть до полного отсутствия того или иного ростка в мкелограмме.

Классификация острого лейкоза. Давно подмечено, что разные по преобладающему клеточному составу лейкозы проявляют разную чувствительность к антилейкемической терапии. В последние два десятилетия арсенал антилейкемических средств значительно возрос, появились медикаменты из принципиально новых классов химических соединений (например, алкалоиды, антибиотики, ферменты). Для целенаправленного лечения острых лейкозов, для сопоставления научных данных по этой проблеме крайне важно создание единой классификации лейкозов.

В настоящее время большинство исследователей пользуется Международной классификацией опухолевых заболеваний кроветворной и лимфатической ткани 1976 г., созданной экспертами ВОЗ.

Острые лейкозы.

- Острый миелобластный лейкоз.
- Острый монобластный лейкоз (миеломонобластный лейкоз).
- Острый эритромиелоз (эритролейкоз).
- Острый мегакариобластный лейкоз.
- Острый промиелоцитарный лейкоз.
- Острый лимфобластный лейкоз у детей (моложе 20 лет).
- Острый лимфобластный лейкоз у взрослых.
- Острый плазмобластный лейкоз.
- Малоцентная форма острого лейкоза.
- Острый недифференцируемый лейкоз.
- Злокачественный гистиоцитоз.

Лейкемические клетки, подобно всем опухолевым, характеризуются атипизмом и анаплазией разной степени выраженности. При этом, однако, они сохраняют основные морфологические и цитохимические особенности, свойственные тем элементам кроветворения, на чьем уровне произошла задержка созревания. Это чисто внешнее сходство лейкемических клеток с нормальными кроветворными элементами и легла в основу морфологической классификации лейкозов.

У детей чаще всего (до 70% по Н.С.Кисляк, 1979, до 80% по Г.Н.Мосягиной, Н.А.Лорубаровой, Е.Б.Владимирской, 1981) встречается острый лейкоз, преимущественно лимфобластный вариант. Другие формы острых лейкозов наблюдаются значительно реже.

Поскольку среди всех предложенных вариантов острого и'и коза основными являютва три клинико-морфологических илрианта: лимфобластный, миелобластный и гистомонобластный, привлекает своей простотой классификация профессора к > 11 юрИС для разграничения этих форм по цитологическим и цитохимическим признакам (табл. 7 и 8).

Таблица 7.

I Inii. Ю1 ическая /шфференцировка форм острого
Акоза (Ю.И.Лорие)

Нити» ические признаки

Вариант строга и'ико 11	но ни го п 11 1М.11 Ni in ношение	фирма ядра	зернистость цитоплазмы
Лимфобластный	Высокое	Чаще правильная	i > 1c\ 1ci вует
Миелобластный	Среднее или низкое	Различная	Чает
I петмонобластный	Среднее или низкое	Чаще неправильная лопастная	Непостоянно

Таблица 8.

**Цитохимическая дифференцировка форм острого
лейкоза (Ю.И.Лорие)**

Вариант лейкоза	Цитохимические признаки		
	PAS-реакция	реакция на миелопероксидазу и липиды	реакция на неспецифическую эстеразу
Лимфобластный	В виде глыбок	Отрицательная	Отрицательная
Миелобластный	Диффузное окрашивание	Положительная	Отрицательная
Гистомонобластный	Диффузное окрашивание	Положительная	Положительная

Примечание. PAS-реакция - реакция с использованием периодной кислоты и реактива Шиффа для выявления гликогена (пурпурно-красный цвет). Реакция на липиды - реакция с использованием раствора черного судана В для выявления простых и комплексных липидных веществ, особенно фосфолипидов и стеролов (гранулы пепельно-коричневого цвета, достигающего до черного). Реакция на миелопероксидазу - реакция с использованием бензидаина или ортотолидина для выявления зернистости в клетках гранулоцитарного ряда, начиная с промиелоцита и до более зрелых форм (гранулы зеленовато-желтого цвета, достигающего до коричневого, ядра - фиолетового цвета). Реакция на неспецифическую эстеразу - реакция азосочетания с использованием альфа-нафтилацетата (или нафтол АSTR-ацетата) и парарозанелина. В месте локализации фермента выпадает цветной преципитат красно-коричневого цвета. Для идентификации моноцитов проводится ингибция фермента NaF. Отрицательная реакция после ингибирования свидетельствует о принадлежности клеток к моноцитоидному ряду.

В 1976 г. Франко-Американо-Британская Кооперативная группа предложила Морфологическую классификацию лейкозов - FAB. Как показали наблюдения сотрудников детского гематологического отделения РОНЦ, эта классификация вполне применима в детской лейкологии, так как имеет определенные прогностические критерии (табл. 9 и 10).

Таблица 9.

Морфологическая классификация лейкозов
FAB

Лимфобластные лейкозы

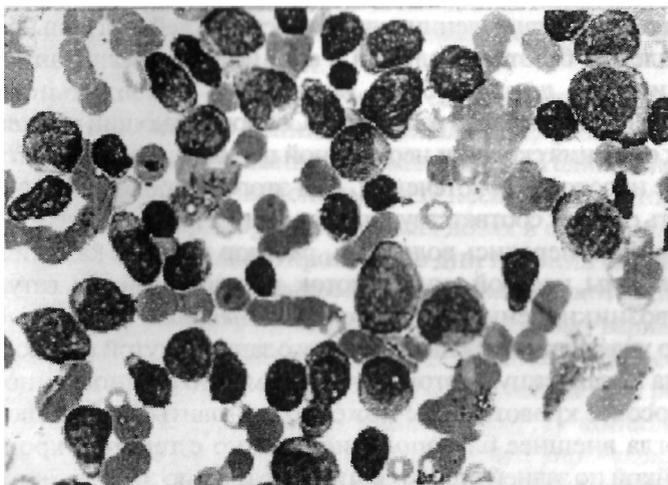
Цитологические, черты	L	L	L
Ядерный хроматин	Гомогенный во всех случаях	Вариабельно гетерогенный во всех случаях	Гетерогенный во всех случаях
Ядерная конфигурация	Правильная с раздвоением или с вдавливанием	Неправильная с раздвоением	Правильная: овально-круглая
Нуклеолы	Не просматриваются или маленькие и нечеткие	Одна или более, часто большие	Очень заметные, одна или более
Количество цитоплазмы	Малое	Вариабельно, часто довольно обильное	Довольно обильное
Цитоплазматическая юкстацентрическая юкстацентрическая	Легкая или умеренная, редко интенсивная	Вариабельно, иногда очень темная	Очень темная
Цитоплазматические включения	Вариабельная	Вариабельная	Часто очень выражена
Цитоплазматические включения	Малые	Большие, гетерогенность	Большие, выраженная гетерогенность

Таблица 10.

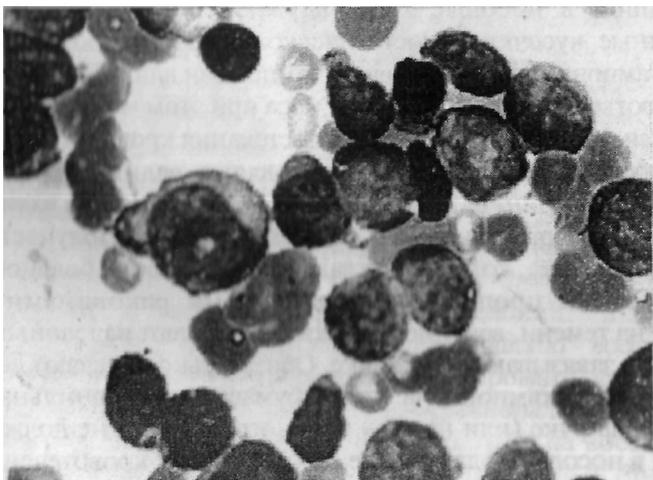
Морфологическая классификация лейкозов
FAB (продолжение)

Нелимфоидные лейкозы

Индекс	Характеристика клеток и возможные подварианты	
M_0L_0	Острый недифференцируемый лейкоз	
M_1	ОМЛ - острый миелобластный лейкоз без признаков созревания: а) зернистости нет, но 3% и более клеток имеют пероксидазу; б) скудная зернистость у части клеток.	
M_2	ОМЛ - Острый миелобластный лейкоз с признаками созревания, наряду с бластами имеются промиелоциты, а иногда и более зрелые гранулоциты	M_2G - преобладание нейтрофилов M_2E - преобладание эозинофилов M_2B - преобладание базофилов
M_3 variant	Острый промиелоцитарный лейкоз - наличие обильной зернистости (типичный промиелоцит), иногда возможна пылевидная зернистость	
M_3 variant	Острый промиелоцитарный лейкоз гигюгранулярный	
M_4	Острый миеломонобластный лейкоз - наличие морфологических и цитохимических признаков обоих компонентов	M_4M - преобладание признаков моноцитов M_4G - преобладание признаков гранулоцитов M_4M - равная возможность обоих компонентов
M_5	Острый моноцитарный лейкоз - преобладают крупные клетки со складчатыми ядрами и обильной сероватой цитоплазмой и возможными отростками, положительная реакция на эстеразу, ингибируемая NaF	M_5 - преобладание монобластов M_5B - преобладание промоноцитов M_5B - преобладание крупных клеток с базофильной цитоплазмой и крупными нуклеолами
M_6	Эритролейкоз - наличие в костном мозге 30-50% атипичных эритробластов и других элементов эритропоэза, более 30% клеток составляют миелобласты и промиелоциты	
M_7	Острый мегакарибластный лейкоз	



Р и с. 9. Пунктат костного мозга при остром лимфобластном лейкозе ребенка. По морфологической классификации FABTnn L.



р и | - 'О. Пунктат костного мозга при остром лимфобластном лейкозе у ребенка. По морфологической классификации FAB тип L₂-L₃.

Лечение. При установлении диагноза острого лейкоза больной ребенок подлежит безотлагательной и срочной госпитализации. Транспортировка должна быть бережной, обязательно в сопровождении медицинского работника. Сопровождающий должен иметь навык оказания скорой и неотложной помощи, в особенности по остановке носового кровотечения. Для этого сопровождающий должен иметь с собой соответствующие средства: гемостатическую губку, гемофобин, перекись водорода, раствор хлорида кальция, марлевые тампоны, носовой пинцет, лоток, ножницы, бинты, вату.

При возникновении **носового кровотечения** абсолютно неправильно укладывать ребенка на спину с запрокинутой головой, класть лед на переносицу. В этом случае временно остановленное наружное носовое кровотечение может возобновиться с большей силой. Иногда внешнее благополучие связано с тем, что кровь стекает струйкой по задней стенке глотки и незаметно заглатывается ребенком. Накопление сгустков в желудке может привести к обильной рвоте "черными кусками мяса", что производит потрясающее, жуткое впечатление на родителей и необученный персонал.

Важно успокоить ребенка, тщательно и полностью промыть носовые ходы перекисью водорода, освободить их от сгустков крови. В дальнейшем в носовые ходы вдувают или вкладывают размельченные кусочки гемостатической губки и производят переднюю тампонаду носа марлевыми тампонами длиной не менее 25-30 см. Соответствующая половина носа при этом максимально растягивается. Убеждаются в отсутствии стекания крови по задней стенке глотки. Далее из ваты готовят валик, который закатывают в бинт. Бинт разрезают с обеих сторон до конца валика и завязывают по два-три узла с каждой стороны. Получается пращевидная повязка, которую накладывают под носом больного. Нижние тесемки пропускают под ушными раковинами и завязывают на темени, верхние тесемки пропускают над ушными раковинами и завязывают на затылке. Обязательно отмечают дату и час наложения тампона на листе бумаги или чернильным карандашом на руке (или на лбу) больного. Тампон не должен находиться в носовых ходах свыше 24 часов. Если кровотечение возобновляется ранее этого срока, вся манипуляция повторяется снова и отсчет времени производят от последней тампонады.

Общие принципы лечения. В современных условиях лечение детей, больных острым лейкозом, должно проводиться в

(и юциализированных, хорошо оснащенных отделениях и центрах, в которых все этапы и варианты сложного лечения обусловлены оптимальной программой.

Общие принципы лечения состоят в том, что оно должно быть максимально ранним, радикальным, фазовым, цикловым, папным, комбинированным, комплексным. Радикальность лечения обеспечивается назначением сразу нескольких цитостатических средств в полных терапевтических дозах в строго определенные дни. Строго регламентированные дни лечения составляют один цикл. Несколько циклов составляют полихимиотерапевтический курс лечения. Каждому цитоморфологическому варианту лейкоза соответствует своя оптимальная программа. В процессе лечения выделяют несколько фаз: 1) индукция (наведение) ремиссии (от латинского слова remissio - ослабляю), 2) консолидация (от латинского слова consolidate - укрепление, упрочение) ремиссии, 3) поддерживающая терапия, 4) реиндукция ремиссии (противорецидивное лечение).

Комбинированное лечение подразумевает как использование сразу нескольких фармакотерапевтических средств (комбинированная химиотерапия, полихимиотерапия), так и сочетание разных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия).

Индивидуальное лечение подразумевает сочетание специфической химиотерапии (патогенетическим, симптоматическим, поддерживающим, общеукрепляющим, заместительным).

Методическое лечение подразумевает преемственность (всех фаз осуществляемой программы с обязательной оценкой адекватности радикации и своевременной (если есть возможность) его индивидуализации, разумное чередование лечения в амбулаторном, но под руководством и по программе специалистов центра или специализированного отделения, а также мероприятия по реабилитации. Термином "реабилитация" (от латинского слова rehabilitatio - восстановление) охватывают все совместные и координированные мероприятия медицинского, педагогического, профессионального, социального и юридического характера, направленные на восстановление (или компенсацию) нарушенных функций организма и трудоспособности больных и инвалидов. Проводят реабилитацию больного ребенка, его родителей и членов семьи, родственников.

Накопленный к настоящему времени опыт по лечению детей с острым лейкозом в клиниках профессоров Н.С.Кисляк, И.В.Кошеля, Л.А.Махоновой, Н.А.Алексеева, В.Г.Бebesшко, В.И.Курмашова, АТ.Румянцева и др. показывает, что результаты лечения в первую очередь зависят от цитоморфологического варианта заболевания. Ретроспективный анализ результатов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, предпринятый С.А.Майковой, позволил ей выделить факторы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза при этом цитоморфологическом варианте заболевания (табл. 11).

Таблица 11.

Прогностические факторы при остром лимфобластном лейкозе у детей (по С.А.Маяковой)

Факторы	Прогноз		
	Благоприятный	Промежуточный	Неблагоприятный
Морфология	h		ц-ц
Иммунология	Общий антиген-положительный	Ни Т, ни В	Т- и В-клеточный варианты
Цитогенетика	Гипердиплоидность		Наличие филадельфийской хромосомы
Возраст	3-7 лет	2-3, 7-10 лет	<2, >10лет
Пол	Женский		Мужской
Лейкоциты	<10x10 ⁹ /л	10-50x10 ⁷ л	> 50x10 ⁷ л
Тромбоциты	>100x10 ⁷ л		< 25x10 ⁷ л
Иммунон юбулины	Нормальные или повышены		Снижены
Лимфатические узлы периферические средостения	Не увеличены Не увеличены		Увеличены Увеличены
Печень	Увеличена < 2см	Увеличена 2-5 см	Увеличена > 5 см
Селезенка	Увеличена < 2см	Увеличена 2-5 см	Увеличена > 5 см
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Есть
Ответ на терапию	В течение 2 недель	В течение 4 недель	Нет ремиссии при стандартных схемах
Полная ремиссия	>5 лет без рецидива		< 1 года, рецидив

It И курмашов (1997) подчеркивает, что разработка и применение микроскопической гистологии с использованием высокоспецифических методов к шлывных антител для идентификации дифференцированных лимфоцитов позволила выявить значительное число

ПЧОСКИ более однородных субвариантов острого [ИМФробластного лейкоза (ОПП) у детей, при которых фенотип бластных клеток соответствует ранним стадиям онтогенеза [ИМфоидных клеток-предшественников. Выделяют такие - Трианты, как Т, Т₁, Т₂, общий, Я-подобный, пре-В, В, "нулевой". Был показано, что среди всей популяции ОЛЛ в 70-75% случаев встречается "нулевой" вариант заболевания, дающий 90% полных ремиссий. Этот вариант является "благоприятным" по своему течению и ответу на терапию (по сравнению со всеми другими вариантами острого лейкоза). Большинство детей с данным вариантом имеет 5-летнее безрецидивное течение заболевания. Встречаются Т-ОЛЛ с достижением полных ремиссий в 80-85% случаев. Еще более редко встречается В-ОЛЛ, характеризующийся неблагоприятным

и опытом по лечению острых лейкозов и влиялись сведения по критериям оценки клинико-лабораторно обусловленному

в организме больного ребенка • и полная ремиссия как полную ремиссию ; частичная ремиссия (частичный эффект). Полная ремиссия (полный эффект) считается достигнутой, если исчезли симптомы заболевания, нет увеличения лимфоцитов, периферических лимфатических узлов, лимфоидной инфильтрации тканей, отсутствуют бластные клетки в мазке периферической крови, абсолютное количество гранулоцитов не менее 1,5х10⁹/л, тромбоцитов не менее 150х10⁹/л, гемоглобин не менее 120 г/л, мазок костного мозга с нормальной или почти нормальной клеточностью, в нем преобладают предшественники гранулоцитов, эритроцитов и не более 5% бластных клеток без явных лейкемических признаков со стороны ядра и цитоплазмы (без гигантских ядерных ядер, ядерных щелей - клетки Ридера, суданположительных и-люэра в миелоцитах, ШИК-положительных "глыбок" и "плазмобластов" и лимфоцитах).

Наличие токсического влияния химиотерапии (умеренной гипоплазии костного мозга, наличие язвенного стоматита и пр.) не исключает оценки состояния как "полная ремиссия".

Минимальная продолжительность ремиссии принята в 4 недели между наблюдениями, подтверждающими ее наступление, и наблюдениями и исследованиями, подтверждающими ее срыв.

Рецидив острого лейкоза устанавливается по клиническим и гематологическим данным (миелограмма, трепанобиопсия костного мозга, пункция и цитологическое исследование увеличенных периферических лимфатических узлов, тканевых лейкомоидов) только в том случае, если ему предшествовала ремиссия.

Если ремиссия не была достигнута, следует говорить об ухудшении, эксацербации заболевания (обострении) в процессе лечения, но не о рецидиве процесса.

При современных методах лечения в органах и тканях ребенка, больного острым лейкозом, происходят следующие изменения: очаговое уменьшение плацдарма опухоли в кроветворных органах (костном мозге, селезенке, лимфатических узлах); выраженное снижение инфильтрации лейкозными клетками кроветворных и других органов (селезенки, лимфатических узлов, печени, почек); интенсивное подавление лейкозного процесса в костном мозге с появлением обширных очагов поражения вне костного мозга (например, в центральной нервной системе - менингеальный лейкоз или нейролейкоз, лейкемическая инфильтрация в области половых органов, в почках, легких). При полной изначальной рефрактерности к терапии, а также при повторных рецидивах в связи с закономерностями опухолевой прогрессии, выражающимися в автономности, неуправляемости опухолевого роста, может наблюдаться развернутая патолого-анатомическая картина заболевания с тотальным поражением костного мозга и выраженной внекостномозговой лейкозной инфильтрацией.

Знание закономерностей патогенеза заболевания и терапевтически обусловленного патоморфоза острого лейкоза находит свое отражение в современных программах лечения заболевания.

Известно, что при монокимиотерапии ремиссии наблюдаются у 20-50% больных, а при полихимиотерапии - у 80-90% (Г.В.Круглова, 1984).

И «и i, пицц детской гематологии НИИ ДОГ РОНЦ проф. I \ Махионовой и д.м.н. С.А.Маяковой разработана следующая программа химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей.

Химиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей.

Индукция ремиссии (в течение 4–6 недель):

ПРСДНИЗОЛОН 40-60 мг/м² внутрь ежедневно;
нипкристин 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) внутривенно еженедельно, всего 4-6 инъекций;

L-аспарагиназа 20000 МЕ/м² (не более 30000 МЕ) риненно или внутримышечно или через 8 раз со 2-й недели ИЧСННЯ.

1 Яя легкой с неблагоприятными прогностическими юрами и для тех, у кого нет эффекта в течение 3-4 недель:

рубомидин 30 мг/м² внутривенно еженедельно, всего 2-3 ш

В случае неэффективности предлагаемой схемы терапии НО провести пененне по схеме VAMP или CVAMP.

Схема VAMP (ПАМП).

Винкристин внутривенно по 2 мг/м² 1 раз в неделю в 1 и 8 и in Метотрексат (аметоптерин) по 20 мг/м² внутривенно в 1, 5, 9 и I I шп Мсрi штопурин (пуринетол) внутрь по 60 мг/м² и MII" титлом ннутрмю40мг/м²ежедневно

м ц [i и гемснис •' недель с 2 недельными д инг i.мп

Схема CVAMP (ЦНАМП).

Цитврвбин (нигошн-арабинозид, цитозар, алексан) 50 мг/м² и I и S дни никла внутривенно. Винкристин внутривенно по м 1 ра) В неделю в 1 и 8 дни. Метотрексат внутривенно по и M 'в 1, 5, 9 ДНЯ. Меркаптопурин внутрь по 60 мг/м² в 1-10 ши 1 [реднизолон внутрь по 40 мг/м² в 1-10 дни.

Консолидация ремиссии (5-21-й день). Используют те препараты и их комбинации, которые не применяли в период индукции ремиссии, лечение проводят по одной из следующих схем:

1)

- метотрексат 20 мг/м² внутривенно в 1, 2 и 3 дни;
- рубомидин 30 мг/м² внутривенно в 4, 5 и 6 дни;
- циклофосфан 400 мг/м² внутривенно на 7-1 день;

2)

- цитарабин 80-100 мг/м² внутривенно с 1 по 5 дни;

- метотрексат 20 мг/м² внутривенно в 1, 3 и 5 дни;>

3)

„„„

- метотрексат 500-1000 мг/м² внутривенно (1/3 дозы струйно и 2/3 дозы капельно в течение 24 ч) + лейковорин (фолинат кальция) 12,5-15 мг/м² внутримышечно (через 24, 32 и 40 часов после окончания введения метотрексата).

Метотрексат вводят 3 раза с интервалами 7-14 дней.

Для профилактики нейрорлейкоза в период индукции ремиссии вводят эндолюмбально метотрексат по 12,5 мг/м² (максимальная доза 12 мг) - всего 5 раз с интервалами между введениями от 5 до 7 дней.

После проведения терапии консолидации ремиссии через 2 недели осуществляют дистанционную гамма-терапию (кобальт-60) головного мозга. Ее проводят открытым полем без использования решетчатой диафрагмы. Облучение проводят двумя встречно-направленными полями с обоих боков, включая ретро-орбитальные зоны, основание средней черепной ямки. Нижняя граница полей доходит до уровня 2-го шейного позвонка. Тщательно экранируется передняя половина глазного яблока. Разовые очаговые дозы составляют 1-1,1 Гр на поле. Ритм облучения - 5 фракций в неделю. Суммарная очаговая доза для детей до 2 лет составляет 18-20 Гр, для детей старше 2 лет - 24-25 Гр. Длительность лучевой терапии - 2,5-3 недели.

Во время лучевой профилактики нейрорлейкоза больной получает.

Меркаптопурин 50 мг/м² внутрь ежедневно.

Преднизолон 20 мг/м² внутрь (в 1-ую неделю), затем 10 мг/м² (во 2-ую неделю) ежедневно.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) внутривенно еженедельно, всего 2 инъекции.

Метотрексат 12,5 мг/м² (максимальная разовая доза 12 мг) эндолюмбально, в 1 и 7 дни.

Поддерживающее лечение (проводят в течение 2,5-3 лет). Назначают внутрь 2 препарата:

Меркаптопурин 100 мг/м² внутрь ежедневно. Метотрексат 20 мг/м² внутрь 1-2 раза в неделю.

Реждущия ремиссии (занимающая 14 дней) осуществляется первые 2 года лечения ребенка с острым лейкозом 1 раз в 2 месяца, на 3-ем году - 1 раз в 3 месяца. При этом используют следующую схему.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь ежедневно. Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно еженедельно, всего 2 раза. Рубомицин 30 мг/м² внутривенно еженедельно, всего 2 раза (до суммарной дозы 180 мг/м²).

Для усиления терапии лейкоза в течение первых трех лет 1-3 месяцев реиндукцию ремиссии проводят по схемам, которые применимы для консолидации ремиссии.

Лучевую терапию в виде дистанционной гамма-терапии применяют с целью профилактики и лечения развившихся радикулярных очагов патологического кроветворения. Для профилактики нейролейкоза (на 2-3 месяце от начала заболевания) и лечения нейролейкоза проводят дистанционную гамма-терапию и облучают головной мозг до суммарно-очаговой дозы 12-18 Гр. При менингеальной инфильтрации яичек гамма-терапию осуществляют в дозе 10-25 Гр на пораженную область.

Общие принципы лечения рецидивов. В течение 6 недель назначают одну из (указанных выше схем лечения: Преднизолон + рубомицин; VAMP или схему CVAMP. При рецидиве используют сочетание метотрексат + 1-α-ДМБ в больших дозах.

И, ч, тп тЛралвйком.

нейролейкоза, которую начинают лечить, и, вес еще встречаются случаи рецидивы лейкоза в ЦНС (Мененгеит). Важно помнить, что развитие менингеальной лейкоза ВОЗМОЖНО в тот момент, когда общая ремиссия еще сохраняется.

Клиническими проявлениями нейролейкоза являются головная боль, рвота, отек диска зрительного нерва, паралич черепно-мозговых нервов, мозжечковые знаки, вегетативные СИМПТОМЫ, прогрессирующее увеличение веса из-за гипоглаузмического синдрома, расстройство поведения, гипертензия, кома. Примерно у 50% детей с нейролейкозом можно наблюдать на рентгенограммах черепа расхождение швов (В.И. Курмапов, 1981, С. и Humanetal., 1965).

Для диагностики и с лечебной целью ВЫПОЛНЯЮТ ЛЮМБАЛЬНУЮ ПУНКЦИЮ. Люмбальную пункцию производят в положении лежа. Больного ребенка укладывают на бок, ноги сгибают в коленных суставах, голову приводят к груди, а бедра максимально приближают к туловищу. В детских гематологических отделениях РОНЦ обязательно

применяют общее обезболивание N_2O . Обезболивающий эффект достигается после нескольких глубоких вдохов через маску. Пункцию проводят иглой с мандреном. Быстрое излияние жидкости через полую иглу может привести к резкому падению давления ликвора.

Выбор иглы зависит от возраста ребенка, толщины подкожно-жирового слоя. Иглу вводят в промежуток между остистыми отростками II-III или III-IV поясничных позвонков. Ориентиром служит точка пересечения линии, соединяющей гребни подвздошных костей и позвоночника. Важно помнить, что у детей раннего возраста, моложе 3 лет, спинной мозг оканчивается на уровне III поясничного позвонка.

Иглу следует вводить строго в сагитальной плоскости. При наклоне иглы вбок она попадет в отросток позвонка. У новорожденных и детей младшего возраста угол введения иглы должен быть прямым, а у старших детей и взрослых - острым, что связано с взаиморасположением остистых отростков позвонков. Иглу вводят нерезко, медленно. В момент прокола твердой мозговой оболочки ощущается, как игла "проваливается" в субарахноидальное пространство.

В положении лежа нормальное давление ликвора при поясничном проколе равняется 100-150 мм водного столба.

У новорожденных в спинномозговой жидкости содержится в норме 20-25 лимфоцитов в 1 мкл, у детей от 3 месяцев до 1 года - 12-15, у детей старшего возраста и взрослых - 1-5 лимфоцитов в 1 мкл. Подсчет клеточных элементов осуществляют в камере Фукса-Розенталя, объем которой составляет 3 мкл. В связи с этим иногда число клеточных элементов в лабораторных анализах указывается в 3 мкл (например, 15/3). В норме ликвор не содержит нейтрофилов и эритроцитов. При попадании в спинномозговую жидкость эритроциты постепенно теряют пигмент, ликвор окрашивается в желтоватый цвет (ксантохромия).

Повышение содержания лейкоцитов в ликворе называется плеоцитозом. При остром лейкозе в ликворе можно обнаружить лейкоэмические клетки. Центрифугирование ликвора облегчает нахождение лейкоэмических клеток, если они присутствуют в нем.

Содержание белка в нормальной спинномозговой жидкости колеблется от 0,1 до 0,3 г/л. Сахар содержится в спинномозговой жидкости в количестве 0,45-0,65 г/л. У детей содержание сахара несколько выше, чем у взрослых и составляет 0,5-0,75 г/л. Содержание хлоридов в ликворе в норме равно 7,0-7,5 г/л,

При менингеальном лейкозе (нейролейкозе) наблюдается
 • ЦИКОЭ от десятков до нескольких тысяч клеток в 1 мкл,
 и понижение уровня белка более 0,4 г/л почти у половины больных
 и понижение уровня глюкозы ниже 0,5 г/л почти у 70% детей
 (В.И. Курмашов, 1981, М.Р. Sullivan et al., 1969).

По сравнению с цитоморфологическим вариантом острого
 лейкоза, клиника нейролейкоза весьма разнообразна и складывается
 из синдромов, которые отражают следующее:

- 1) степень повышения внутричерепного давления;
- 2) характер и распространенность инфильтративных
 процессов, вызванных лейкозными клетками (очаговый или
 диффузный), масштаб поражения мозговых оболочек;

*) **Вовлеченность** в патологический процесс собственно
 головного и спинного мозга;

- 1) поражение гипоталамо-гипофизарной области и турецкого
 седла первичного или вторичного характера);

вовлечение и патологический процесс черепномозговых
 нервных стволов.

В зависимости от степени инфильтрации и подавляющем большинстве
 случаев наблюдается прогрессирующее течение. В связи с этим
 и в зависимости от характера поражения можно судить лишь на

основании
 М1) ИИ ИИ ИИ ИИ
 ИИ) ИИ ИИ ИИ ИИ

и Мел ИИ ИИ ИИ ИИ ИИ ИИ ИИ ИИ
 • и в зависимости от характера поражения (гипертензионный синдром) - 26%

и И
 1) Нейролейкоз с преимущественным поражением мозговых
 оболочек (гипертензионный синдром) - 18% случаев.

*) И варианты нейролейкоза (гипертензионно-
 менингеальный синдром) 16,2% случаев.

4) Нейролейкоз с преимущественным поражением
 мозговых оболочек (дисциркуляторный синдром) -
 16,2% случаев

5) Доклинические варианты нейролейкоза (клиника
 по Гессу отсутствует, в том числе и неврологическая, отмечается
 повышение содержания белка в ликворе УЛ и наличие бластных лейкоэмических
 элементов) 29,8% случаев.

При лечении нейролейкоза эндолумбально вводят
 метотрексат 12 мг/м² или метотрексат в сочетании с цитарабином

30 мг/м² до получения 2-3 нормальных анализов спинномозговой жидкости. В последующем рекомендуется эндолюмбальное введение химиопрепаратов 1 раз в 1-1,5 месяца с целью поддерживающей терапии.

Одновременно проводят системную химиотерапию (преднизолон + винкристин + рубомицин) - такую же, как для реиндукции ремиссии.

При показаниях с терапевтической целью осуществляется повторная гамма-терапия на область черепа (в суммарной дозе 12-18 Гр).

Иммунологические методы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. В 1969 г. G. Mathe и соавт. сообщили о значительном удлинении сроков ремиссии у больных с острым лимфобластным лейкозом, которым вводили вакцину БЦЖ. Эти исследования были основаны на ряде фактов и предположений о том, что вакцинация БЦЖ у новорожденных, по-видимому, уменьшает число лейкозов у них (L. Davington et al., 1970, S. Rosental et al., 1972), Однако до сих пор эффективность БЦЖ-терапии при остром лейкозе у детей не доказана. Большая работа по разработке методов иммунотерапии у детей проведена Н.С. Кисляк, С.В. Скурковичем, Л.А. Махоновой, С.А. Бегуненко, которые проводили иммунизацию живыми аллогенными лейкозными клетками в остром периоде заболевания, что вызвало наступление ремиссии в более короткий период, по сравнению с теми наблюдениями, когда использовалась только химиотерапия. Л.А. Махонова и С.А. Бегуненко (1968, 1973) проводили в периоде ремиссии циклическую иммунизацию аутоплазмой и аутолейкоцитами, полученными в этой фазе заболевания. У больных, которым наряду с химиотерапией была проведена пассивная аутоиммунизация, продолжительность ремиссии была в 2,5 раза больше, чем у детей, получавших только лекарственное лечение.

В настоящее время широко используется терапия острого лимфобластного лейкоза по программе БФМ, предусматривающей интенсификацию на всех этапах лечения.

Программа мБФМ-90

(Стандартный и средний риск - больные острым лимфобластным лейкозом с благоприятным и промежуточным прогнозом)

Протокол 1 (64 дня) - (Индукция).

Преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 28 день с отменой в 2-3 дня.

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни.
Рубомицин 30 мг/м²-внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни.
L-аспарагиназа внутривенно 10000 МЕ/м² в 12, 15, 18, 21, 24 и 27 дни.

Циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно + месна в 6 и 64 дни.

Цитозар 75 мг/м² внутривенно капельно с 38 по 41, с 45 по 48, с 52 по 55 и с 59 по 62 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь с 36 по 63 дни.

МетотрексатэндолюмбальновО, 15, 29,45 и 59 дни в возрасте I юла - 6 мг, < 2 лет - 8 мг, < 3 лет - 10 мг, • 3 лет - 12 МГ.

Протокол М (56 дней) - (Консолидация).

ь меркаптопурин 25 мг/м² внутрь с 1 по 56 дни.

Метотрексат 1 мг/м² внутривенно капельно (10% дозы в ти- 'Омни, 90% дозы в течение 35 часов 30 мин) в 8, 22, 36 и ми

оворин 1^ мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 часа от пия метотрексата

I i 1 пчми.1 п.по в 8, 22, 36 и 50 дни в возрасте I i ісг - 8 мІ І лет 10 мг, > 3 лет - 12 мг.

Протокол ' (49 дней) (Рсиудукция).

I по 21 асьн с отменой в

i внутривенно в 8, 1S, 22 и 29 дни.

• шип И)м|/м внутривенно в 8,15, 22 и 29 дни.

I .4 н,|,м пил и Инин) МІ /м'внутривенно в 8, 11, 15 и 18 дни.

Іш юфо фан ПНИ) мг/м-'внутривенно капельно + месна в

м i M¹ внутривенно капельное 38по41 j с45но
ни

гио| in I ннуть с 36 по 49 пни.

лучсвим герация на обла< п> головного мина - 12 Гр (при i мим рип I е иг проводит! я)

Поддерживающая терапии и ремиссии (104 недели).

6 меркяптопурин 40 мг/м'/день внутрь.

Метотрексап 20мг/м'/нед. внутрь.

(Высокий риск - больные острым лимфобластным лейкозом i шгоприятным прогнозом,).

Индукция ремиссии (30 дней).

Преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1 по 22 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни.

Рубомицин (даунорубицин) 30 мг/м² внутривенно в 8, 15, 22 и 29 дни.

L-аспарагиназа 10000 МЕ/м² в 12,15, 18, 21, 24 и 27 дни.

Метотрексат эндолюмбально в 0, 18 и 30 дни в позросте < 1 года - 6 мг, < 2 лет - 8 мг, < 3 лет - 10 мг, > 3 лет - 12 мг.

Перерыв 2 недели, затем проведение 9 блоков А (R1-M), В(R2-M) и С(R3) последовательно с интервалом в 2 недели - всего 9 блоков.

Блок А(R1-M) (6 дней).

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь с 1 по 6 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1 и 6 дни.

L-аспарагиназа 20000 МЕ/м² внутривенно в 6 день.

Метотрексат 1 г/м² внутривенно капельно (10% дозы в течение 30 мин, 90% в течение 35 часов 30 мин) в 5 день.

Лейковорин 15 мг/м² внутривенно через 48 и 54 часа от начала введения метотрексата.

Цитозар 2 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 4 день.

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь с 1 по 5 день.

Метотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

Препарат	Дозы в зависимости от возраста			
	< 1 года	>1 года<2 лет	>2лет<3 лет	>3 лет
Метотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Цитозар	16 мг	20 мг	25 мг	30 мг
Преднизолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

Блок В (R2-M) (6 дней).

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь с 1 по 5 дни.

6-меркаптопурин (6-тиогуанин) 100 мг/м² внутрь с 1 по 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1 день за 1 час до введения метотрексата.

Рубомицин 50 мг/м² внутривенно капельно (24 часа) в 4 день.

Метотрексат 1 г/м² внутривенно капельно (10% дозы за 1/2 часа; 90% дозы за 23 1/2 часа) в 1 день.

Лсйковорин 15 мг/м² внутривенно через 48 и 54 часа от начала введения метотрексата.

Ифосфамид 400 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4 и 5 уgn.

L-аспарагиназа 25000 МЕ/м² внутривенно в 6 день.

Мстотрексат, цитозар и преднизолон эндолюмбально:

Препарат	Дозы в зависимости от возраста			
	< 1 года	>1 года<2 лет	>2лет<3 лет	>3 лет
Мстотрексат	6 мг	8 мг	10 мг	12 мг
Цитозар	16 мг	20 мг	25 мг	30 мг
i [редкиэолон	4 мг	6 мг	8 мг	10 мг

Блок C(R3) (6 дней).

легааоН 20 мг/м² внутрь с 1 по 6 дни.

Ih i м внутривенно капельно каждые 12 ч в 1 и 2

ривенно капельно в 3, 4 и 5 дни.

i КН) МЕ/м¹ внутривенно в 6 день.

р и прелниюлон эндолюмбально:

III •	. ил и imm НМосi и oi по ipaci a			
	1	ieі • 3 лет	>3 лет	
X M) in lu	5 мi	10 мг	12 мг	
	1d мi	20 мi	25 мг	30 мг
	1 мi	6 мi	8 мг	10 мг

И- кчпия н-раипи па область головного мозга

12 Gr

Ноддир « ивающая тврагия «ремиссии (104 нед.).*

6 меркаптопурин Ю м м к-и^ внутрь.

McTorpei ca i !0 MI M нед вн) гръ

ОёцМв принципы iciciiun рецидивов. ПРИМЕНЯЮТСЯ ИИНСИ ИВНЬЕ ПроI рамки лечения, и Мастосии I>(^M программа • II.III.IX высокого риска (см. выше).

ТвЧвитв иеиролейкоза. Эндолюмбально вводят метотрексат и /м') пли метотрексат в сочетании с цитарабином (30 MI/M) и предпи юлоном до получения 3-х нормальных анализов

спинномозговой жидкости. В последующем рекомендуется эндолумбальное введение химио препаратов 1 раз в 1-1,5 месяцев с целью поддерживающей терапии.

Одновременно проводят высокодозную системную химиотерапию. При показаниях с терапевтической целью осуществляют повторную гамма-терапию на область головного мозга (в суммарной дозе 30 Гр).

Полихимиотерапия острого миелобластного лейкоза. В отделении детской гематологии НИИ ДОГ РОНЦ профессором Л.А.Махоновой и д.м.н. С.А.Маяковой разработана следующая программа полихимиотерапии острого миелобластного лейкоза.

Индукция ремиссии осуществляется по схеме "7 + 3" или "5+2".

Схема "7 + 3".

Цитарабин 80-100 мг/м² внутривенно с 1-го по 7-ой день.
Рубомицин 30 мг/м² внутривенно с 1-го по 3-ий день.

Схема "5 + 1".

Цитарабин 80-100 мг/м² внутривенно с 1-го по 5-ый день.
Рубомицин 30 мг/м² внутривенно в 1, 2-ой день.

Повторяют 4-6 таких циклов с перерывами между ними от 10 до 14 дней до нормальных показателей костномозгового пунктата.

При отсутствии эффекта от применения данных схем лечения используют другие комбинации.

1. Цитарабин 80-100 мг/м² внутривенно с 1-го по 5-ый день. Циклофосфан 400-500 мг/м² внутривенно в 1, 3, 5-ый день.

2. Цитарабин 80-100 мг/м² внутривенно с 1-го по 5-ый день. Тиогуанин 50 мг/м² внутрь с 1-го по 5-ый день

В ряде случаев применяют схемы ВАМП, ЦВАМП, ЦОАЛ (Л.А.Махонова, 1980). Схемы ВАМП и ЦВАМП описаны при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей.

Схема ЦОАП. Циклофосфан 120 мг/м² внутривенно с 1-го по 4-ый день. Онковин (винкристин) 2 мг/м² в 1-ый день внутривенно. Алексан (цитарабин, цитозар, цитозин-арабинозид) 120 мг/м² внутривенно в 1-4-й дни. Преднизолон 200 мг/м² внутрь с 1 по 4-ый день.

Для достижения ремиссии проводят 2-4 цикла с интервалами в 2 недели.

Консолидацию ремиссии проводят через 10-14 дней после нормализации костномозгового пунктата с помощью 1-2 циклов

химиотерапии по схемам, с помощью которых была индуцирована ремиссия.

Поддерживающую терапию проводят в течение 3 лет. Курсы реиндукции применяют с интервалом в 3 недели (первый год), 1 месяц (2-й год) и 1,5 месяца (3-й год) в чередовании по 3 схемам:

1. Цитозар + рубомицин - "7+3" или "5+2".

2. Преднизолон 40 мг/м² внутрь ежедневно в течение 14 дней. Винкристин (онковин) 1,5 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни. Циклофосфан 600 мг/м² внутривенно в 3 и 10 дни.

3. Цитарабин 10 мг/м² подкожно 2 раза в день в течение 7 дней. 6-меркаптопурин 50 мг/м² внутрь в течение 7 дней.

При неполном эффекте показана постоянная поддерживающая терапия в периоды между циклами.

6-меркаптопурин 50 мг/м² внутрь ежедневно. Метотрексат 30 мг/м² внутримышечно или внутрь 1 раз в неделю.

В последние годы при лечении острого миелобластного лейкоза наибольшая эффективность получена при применении программы БФМ-87 (Германия).

Индукция ремиссии (8 дней):

Цитозар 100 мг/м²/день в виде непрерывной внутривенной инфузии в 1, 2 дни.

Цитозар 100 мг/м² внутривенно капельно каждые 12 часов с * по 8 дни.

Рубомицин 30 мг/м² внутривенно капельно каждые 12 часов 1 I по 5 лип.

Этопо 'ид 150 мг/м² внутривенно капельно с 6 по 8 дни.

Цитозар 'ждролюмбально - Одень в возрасте: 1-2 года - 26 им 34 мг/м²; >3 лет - 40 мг/м².

Консолидации ремиссии (43 дня):

Фаза J (1-28 дни)

I [рсдНИ и) ЮН 40 МГ/м³ внутрь с 1 по 28 дни с отменой в 2-3 дня.

6-тиогуанин 60 мг/м² внутрь с 1 по 28 дни.

Винкристин 113 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15 и 22 дни.

Адриаминин 30 МГ, м' внутривенно в 1, 8, 15 и 22 дни.

Цитозар 75 мг/м² внутривенно с 1 по 6, с 9 по 12, с 17 по 20, с 24 по 27 дни.

Цитозар эндолюмбально - в I и \5 НИ в возрасте 1-2 года - 26 мг/м²; 2-3 года - 34 мг/м²; >3,ici 40 мг/м².

Фаза 2 (29-43 дни)

6-тиогуанин 60 мг/м² внутрь с 29 по 43 дни.

Цитозар 75 мг/м² внутривенно с 31 по 34 и с 38 по 41 дни,

Циклофосфан 500 мг/м² внутривенно в 29 и 43 дни.

Цитозар эндолюмбально - в 29 и 43 дни в возрасте 1-2 года - 26 мг/м²; 2-3 года - 34 мг/м²; >3 лет - 40 мг/м².

Перерыв 2-4 недели.

Интенсификация 1 (5 дней):

Цитозар 3 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 1, 2 и 3 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно капельно во 2, 3, 4 и 5 дни.

Перерыв 2 недели.

Интенсификация 2 (5 дней):

Цитозар 3 г/м² внутривенно капельно каждые 12 часов в 1, 2 и 3 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно капельно во 2, 3, 4 и 5 дни.

Лучевая терапия на область головного мозга (начиная с 24 недели от начала лечения) в возрасте < 1 года - 12 Гр, 1-2 года - 15 Гр, >2 лет - 18 Гр.

Поддерживающая терапия в ремиссии (104 нед):

6-тиогуанин 40 мг/м²/день внутрь.

Цитозар 40 мг/м² внутривенно с 1 по 4, с 28 по 31, с 56 по 59 дни и т.д.

Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1 и 56 дни и т.д. (до суммарной дозы 400 мг/м²).

Профилактика и лечение реакций и осложнений, развивающихся при комплексном лечении острого лейкоза у детей, изложены в главе VIII.

Диспансерное наблюдение. Больной с острым лейкозом должен находиться под постоянным наблюдением специализированного центра или специализированного отделения для **строгого соблюдения** лечения до программе, своевременной коррекции гематологических изменений, своевременного обследования с целью оценки глубины эффекта лечения, борьбы с явлениями агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии, своевременного предотвращения и лечения инфекционных осложнений. Очень важен контакт гематолога с участковым педиатром, детским учреждением или школой, которую посещает больной ребенок. При необходимости, диктуемой состоянием больного, от гематолога должна исходить инициатива об

освобождении ребенка от учебы в школе или от переводных ж шменов, от физкультуры и трудовой практики, о предоставлении ЮПОЛНИТельного выходного дня. Ребенок с острым лейкозом, как и другие дети, страдающие злокачественными новообразованиями, имеет право на пособие. Все необходимые для лечения препараты ЮЖНЫ выписываться на специальных рецептах строгой отчетности и предоставляться бесплатно. Справки о состоянии здоровья и о щи НОЭС ребенка, страдающего лейкозом, должны выдаваться только ШЮНО, в письменном виде, в закрытом конверте почтой (не .man. на руки родителям!) строго по ипросам лечебных учреждений, военкоматов, учреждения (последним при решении Килишных вопросов).

Результаты лечения.

У 90-95% детей с острым лимфобластным лейкозом именные методы лечения позволяют достигнуть полной in Свыше 5 лет безрецидивное течение ремиссии гся у 30%, свыше Шлет-у 10%.

ттсриями ДИЯ прекращения лечения в ремиссии и В II К\r\ainoiі (1%2) считают продолжительность і рсци иивн и гечение 6 лет; отсутствие у ребенка Мі трон "повышенного риска"; строгое -и \ и гвис j і шненных интервалов и п процессе і "к'ппя, отсутствие

При остром ми> югишетном лейкозе полные ремиссии удается щи. П!П!\ и Выживаемость детей с этим вариантом 1 ч и in превышав! IX месяцев.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛКЙКО!

\ |> гей ге- описан Из других вариант описанных у ютей, встречается сроничэ і пи ми' юцитарий и in

Хрипни 1 кии мне шлейки

ХрОНИчЕСКИЙ МИЕЛОЛейКОЭ ПО ОПУХОЛЬ, но шикающая в рфЭульТате соматической муіаиии одной ИЗ КЛСТОК - предшественниц **миелолоэза**. Созревающие и дифференцирующиеся к четки гранулоцитопоезэ! являются **потомками** подвергшейся мутации клетки и составляют субстрат опухоли.

Заболееваемость хроническим миелолейкозом в год составляет 0,12 на 100000 детей (А.Ф.Тур, Н.П.Шабалов, 1985). Среди общего количества заболевших лейкозами детей больные хроническим миелолейкозом составляют не более 2-5% (М.А.Волкова, 1979; М.Уиллоуби, 1981). Самым большим, описанным в мировой литературе, объемом наблюдений этого заболевания располагает детское гематологическое отделение РОНЦ (ЛАМахонова и соавт. 1984; Т.С.Дроздова, 1985). В своей кандидатской диссертации Т.С.Дроздова, 1985) проанализировала и обобщила свои наблюдения этого заболевания у 70 детей.

Различают "ювенильный" и "взрослый" типы хронического миелолейкоза. При ювенильном типе цитогенетическое исследование лейкозных клеток обнаруживает нормальный кариотип, при взрослом типе - выявляет филадельфийскую хромосому. Эта хромосомная аномалия в виде укорочения длинного плеча в одной из хромосом 22-ой пары впервые была выявлена Р.С.Nowell и D.A.Hungerford (1960). Аномалия получила имя по городу Филадельфии (США), где было сделано это открытие. В литературе о ней пишут, как о Ph -хромосоме. У большинства больных хроническим миелолейкозом взрослого типа Ph -хромосому можно выявить в 95-100% делящихся клеток на всех стадиях болезни, даже при внешне нормальном клеточном составе костного мозга и крови.

Ювенильный тип хронического миелолейкоза.

Этот тип хронического миелолейкоза развивается у детей моложе 4 лет. Среди больных преобладают мальчики.

Начальными проявлениями являются бледность, рецидивирующие инфекции, экзематозные и пустулезные высыпания на лице, синяки или кровотечения, выбухающий живот.

В фазу развернутых проявлений заболевания отмечаются признаки интоксикационного, анемического, геморрагического, инфекционного, опухолевого-пролиферативного и иммунно-депрессивного синдромов. Выражена общая слабость, вялость, снижение аппетита и потеря веса, бывает субфебрилитет. Отмечается головокружение и головная боль, увеличение по генерализованному типу периферических лимфатических узлов, иногда их нагноение и болезненность, резкое увеличение селезенки и печени, уплотнение этих органов, причем увеличение селезенки всегда превосходит увеличение печени, бледность или слабая иктеричность кожных покровов, экхимозы и петехии на коже, кровоточивость десен,

носовых ходов, потеря веса вплоть до кахексии, экзематозные и пустулезные высыпания на щеках и на лбу. Живот отвислый, выбухает, что особенно заметно на фоне общей потери веса и истончения подкожно-жирового слоя. Увеличение селезенки и печени заметно на глаз, или выявляется отчетливо при пальпации и перкуссии живота.

При исследовании периферической крови выявляют лейкоцитоз в пределах $(13-30) \times 10^9 /л$, резкий сдвиг влево вплоть до миелобластов (от 5% до 8% и более) с наличием всех переходных форм: промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, избытием нейтрофилов. При этой форме заболевания не бывает увеличения содержания эозинофилов и базофилов (М.А.Волкова, 1979). Количество лимфоцитов нередко достигает 20-30%. Количество моноцитов постоянно на уровне 5-10%, а у отдельных больных детей увеличивается до 30-50%.

По мнению J. Bernard (1968), ювенильный тип хронического миелолейкоза является детским миеломоноцитарным лейкозом. Наблюдения Т.С. Дроздовой (1985) этого не подтверждают, т.к. из 70 детей с хроническим миелолейкозом ювенильный вариант регистрировался ею у 37 детей (52,9%), однако наряду с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, наблюдавшимся у 28 и 1 37 детей, у 9 из 37 детей выявлялся типичный хронический лейкоз с выраженным увеличением незрелых гранулоцитов и отсутствием моноцитоза.

Характерна выраженная тромбоцитопения. Содержание гемоглобина и эритроцитов заметно понижено. Эритроциты имеют тенденцию к макроцитозу. В связи с этим анемия носит характер иормохромной или слабо макроцитарной. Анемия нередко бывает и юна гемолизом. В этих случаях она сочетается с ирубинемией и ретикулоцитозом. Постоянно обнару-

п.п. 100 ш ш спиной

¹¹ и ИЧИП п.поп чертой юкенильного типа хронического миелолейкоза ' высокое содержание в эритроцитах фельЛЬНОГО ГСМОИ Юбина ПЫ Уровень HbF по мере прогрессирования заболевания МО I ПЬ 20-70%, а у здоровых детей не превышает 1,5% (МЛ Но поил, l»7S, М.Уишюуби, 1981, АЛ.Тур, Н.П.Шабалов, 1985; R.M.limlisy e1 al . 1964; 1) IWcathcrall et al., 1969). Уровень карбоангидразы вэритроштш снижен (П..I Weathcrall et al., 1969).

В связи с тем, что общая активность изоферментов и их электрофоретические особенности оказались при ювенильном типе хронического миелолейкоза идентичны статусу новорожденного ребенка и в эритроцитах отмечается повышенное содержание фетального гемоглобина, вполне правомочно предположение R.M.Hardisty и соавт. (1964), что данная болезнь является врожденной или что она возникает из "гнезда" стволовых клеток, не подвергшихся нормальной дифференцировке.

При исследовании костного мозга наблюдается общее увеличенное количество миелокариоцитов с преобладанием миелоидного ростка. Повышенное соотношение лейко/эритро происходит за счет выраженной гиперплазии гранулоцитарного ростка, а не за счет редукции эритронормобластического ростка (Е.Н.Мосягина и соавт. 1981). Омоложения в гранулоцитарном ростке не отмечается. Число бластных клеток достигает 10%. Количество предшественников эритронормобластического ростка и мегакариоцитов снижено.

Цитохимические реакции в бластных клетках оказываются положительными на липиды и миелопероксидазу. Активность щелочной фосфатазы снижена как в бластных клетках, так и в нейтрофилах, что является дополнительным дифференциально-диагностическим тестом, разграничивающим хронический миелолейкоз (снижение активности щелочной фосфатазы) и лейкомоидные реакции миелоидного типа при инфекциях.

За бластный криз принято считать увеличение бластных клеток в крови и/или костномозговом пунктате более 20%. Т.С.Дроздова (1985) наблюдала развитие бластного криза при ювенильном типе хронического миелолейкоза у 8 детей: у 4 детей бластный криз был представлен бластами миелоидного типа, у 3 - миеломонобластами, у 1 - миело- и лимфобластами (смешанной популяцией). У одного ребенка на пятом месяце заболевания отмечено увеличение миелобластов. У 7 детей на 2-9-ом месяце заболевания наблюдали нарастание количества моноцитов и атипичных моноцитоподобных элементов в крови и костномозговом пунктате. Однако у перечисленных 8 детей увеличения бластных клеток в крови и костномозговом пунктате не отмечалось.

Лечение ювенильного хронического миелолейкоза до настоящего времени практически неэффективно. Прием миелосана (бусульфана) оказывается безрезультатным. Lilleyman и соавт. (1976) наблюдали увеличение продолжительности жизни больных

і пин при лечении меркаптопурином (50 мг/м² внутрь
[пенно в 1-14 дчи) в сочетании с цитарабином (100 мг/м² в
і I імі внутривенно медленно) 2-х-недельными циклами с
интерва іп ми в 2-3 недели.

При бластных кризах лечение проводят по программам
пии ос грого миелобластного лейкоза. Назначают также схемы
ВАМП, ЦЛМП, ЦВАМП. Схемы ВАМП и ЦВАМП описаны при
пп < «строго л и межобластного лейкоза у детей.

(хема **ЦАМП (САМР)**

I (**иклофосфан** 100 мг/м² внутривенно, внутримышечно или
Внутрь В **1-14** дни. Амептерин (метотрексат) 20 мг/м² внутрь,
гримышечно или **внутривенно в 1,5,9 и 13 дни. Меркаптопурин**
60 \п/м-' внутрь в 1-14 дни. Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1-14
щи

В комплексном лечении важное место отводится
it и и юнтации (Гейл, 1986). Необходимы частые трансфузии
СИ (ритроцитов и тромбоцитов во время выраженных
пип

I I ительность жизни детей старше 1 года
14к*пи шсв, а и leu до одного года - всего 6 месяцев.

Причиной СМерти Служат блаСТНЫЙ криз, какексия,
инфекционные а южнения (і ниш ик- поражения кожи, подкожно-
і ировой I ЮЧВКИ, периферических ТИМфвТИЧескшузлов, легких,
- in HC)

"Взрослый" тин хронического миелолейкоза.

•ГОПИП хронического миелолейкоза встречается удетей 5-
I ' 10l Но своему течению и особенностям он сходен с
|чп гиками хронического миелолейкоза у взрослых.
іп рп шернутую и терминальнук стадии заболевания.

і постепенно. Обращение к врачу бывает
юганием, повышенной утомляемостью,
і "н пт.м ||,к | еоцј или в школе, выраженной
и выра кенным увеличением
|ц і И и и" і и* И ірубчвіііх костей,
щи. . . .ИИМІЯ при перкуссии костей позвонков и ребер Иногда
направлени! гусі по< не плановой (испансери вини с
і **онтрольным** анализом кропи в школе

в периоду развернутых явлений отмечается недомогание,
\ гомляемость, слабость, потеря веса, увеличение живота, резкая
I и [вНОМераЛІЯ, Селезенка доходит до таза, заходит за среднюю

линию живота, достигает гигантских размеров. Гепатомегалия выражена менее значительно. Лимфаденопатия генерализованная, но выражена слабо или совсем минимально. Может отмечаться припухлость и болезненность костей и суставов. Одним из симптомов у мальчиков может быть приапизм - длительная болезненная эрекция полового члена, не сопровождающаяся половым влечением.



Р и с. 11. Хронический миелолейкоз, "взрослый" тип у девочки 12 лет. Увеличение селезенки (спленомегалия), печени, некрозы мягких тканей лица (на верхней губе у левого носового хода и под нижней губой слева).

При исследовании периферической крови количество лейкоцитов увеличено резко - наблюдается лейкоemia, т.е. гиперлейкоцитоз свыше $100 \times 10^9 / \text{л}$. 85-90% из всех лейкоцитов представлены незрелыми гранулоцитами - миелоцитами, метамиелоцитами, а нередко и единичными промиелоцитами и миелобластами (5-10%), но присутствуют как миелобласты, так и метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные формы

III III >III юн. В связи с этим в лейкоцитарной формуле отсутствует юктемическое зияние", свойственное острым лейкозам.

При ЭЮМ типе хронического миелолейкоза у детей, как правило, отмечается много клеточных форм эозинофильного и юфильного рядов -так называемая "эозинофильно-базофильная .к с оциация". Количество лимфоцитов, как правило, снижено - i' i меч гея относительная лимфопитопения. Выражена умеренная пи-мин Уровень фетального гемоглобина (HbF) нормальный (до .:%) или несколько повышен (6- 8%). Количество тромбоцитов

II плюс или чаще повышенное, иногда до (600 -800) x 10 /л i I \ MaxОНОВа, 1980), Анемический и геморрагический синдромы иг выражены. СОЭ увеличена,

В костном мозге на фоне повышения его клеточности, ИЧСНИЯ соотношения лейко/эритро отмечается увеличение i них моментов, выраженная миелоцитарная и метамиело- ipiuiN реакция, присутствует много мегакариоцитов.

М; I и- реакции в бластных клетках положительны юпсроксидазу, реакция на щелочную фосфатазу [хгфицдтс пи. е1 и ip положительная, но очень слабо.

И сыворотке крови отмечается исключительно высокий уровень витамина В. G.Chikkappa el al, (I')71) объясняют это ппс постоянным высвобождением и i цитоплазмы истощенных ЮН ИНЫ ПОСОБНОГО СВЯЗЫВаТЬ витамин В₁₂ Увеличение ВИТВИНА В. В СЫВОРОТКе крови косвенно отражает именную массу МИелоидных клеток и выраженный кругооборот > I ич киегок в ПКАНЯХ и крови.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга tci филадельфийскую хромосому Ph. в клетках ш. . . . ритро! юрмобластического и мегакариоцитарного i i MI НОМО новых и кожных фибробластах не i бнаруживается.

и чс Ini свидетельствует быстрое Ичсни(ш-и появление генерализованной (имфаденопатии, сопровождающее я выраженной пихорадкой, не всегда свя миной с инфекцией, и болями в костях, выраженное похудание, бледность с серо юмлисгой окраской ко* и, нарастание бластных клеток в крови и/или в костном мопс свыше 20%, прогрессирующее снижение количества эритроцитов и громбоцитоа В терминальной стадии наблюдается обострение хронического мнелоидного лейкоза, протекающее по типу острого бласп ЮЮ о криза.

В этом случае хронический миелолейкоз остро трансформируется в исключительно резистентный к терапии тип острого миелобластного лейкоза, а иногда в острый промиелоцитарный лейкоз.

В лечебных мероприятиях по поводу хронического миелолейкоза у детей "взрослого" типа различают первично-сдерживающую, курсовую и поддерживающую терапию (Л.А.Махонова, 1980; М.Уиллоуби, 1981; А.Ф.Тур, Н.П.Шабалов 1985).

В качестве "сдерживающей"терапии назначают миелосан (бусульфан, милеран) в дозе 2 мг/м^2 или $0,06 \text{ мг/кг}$ в день (1 таблетка содержит $0,002\text{-}2 \text{ мг}$) 1-3 раза в неделю в зависимости от числа лейкоцитов. Обычно лечение ведет к снижению общего количества лейкоцитов через 2-4 недели и к полной нормализации количества лейкоцитов через 12 -20 недель (3-5 месяцев). Важен тщательный контроль крови 2 раза в неделю. В начале лечения возможно повышение количества лейкоцитов. При дальнейшем лечении их количество уменьшается. При уменьшении количества лейкоцитов вдвое дозу миелосана снижают также вдвое. При снижении общего количества лейкоцитов до $(12\text{-}15) \times 10^9 /\text{л}$ миелосан либо отменяют, либо назначают в минимальной дозе 1 мг/м^2 ($0,03 \text{ мг/кг}$) -1-2 раза в неделю для стабилизации числа лейкоцитов на уровне $10 \times 10^9 /\text{л}$.

При назначении миелосана, когда количество лейкоцитов находится на уровне лейкемии (свыше $100 \times 10^9 /\text{л}$), в связи с интенсивным распадом клеток крови, повышением количества пуринов в крови, что может привести к развитию мочекишечной нефропатии с необратимыми явлениями острой почечной недостаточности, обязательно одновременное применение аллопуринола (милурита В) в дозе 50 или 100 мг в сутки (1 таблетка содержит $0,1\text{-}100 \text{ мг}$). Препарат назначают за 2 - 3 дня до или одновременно с началом терапии и продолжают в течение нескольких-дней после окончания специфической терапии.

Если в процессе лечения миелосаном (бусульфаном, милераном) наблюдается дискордантное течение процесса, когда уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов происходит на фоне все еще увеличенной и болезненной селезенки, показано применение миелобромола по $125\text{-}250 \text{ мг}$ 1-3 раза в неделю (1 таблетка содержит $0,25\text{-}250 \text{ мг}$) или гексафосфамида по $5\text{-}10 \text{ мг}$ 1-3 раза в неделю (1 таблетка содержит $0,01\text{-}10 \text{ мг}$).

При курсовой терапии, когда имеются выраженные признаки миелодисплазии (лейкоцитоз (60-150) х 10⁹/л; 25-30% из лейкоцитов

- > 10% миелоциты и метамиелоциты; селезенка увеличена
- нише 5 см) миелосан, миелобромол или гексафосфамид применяют в более высокой дозировке.

Методика поддерживающей терапии аналогична первично-острой миелолейкозической терапии (М.А.Волкова, 1979), т.к. добиться истинной

полной ремиссии при хроническом миелолейкозе с применением 11 шестых на сегодня терапевтических средств не удается. Даже при нормализации картины крови во всех дефицитных клетках мозга при цитогенетическом исследовании обнаруживается филадельфийская РНВ-хромосома.

При бластных кризах, протекающих по типу острого миелолейкоза, лечение проводят по программам, разработанным для этого цитоморфологического варианта острого

миелолейкоза, поддерживающее, корригирующее и поддерживающее при хроническом миелолейкозе строится по следующим принципам при остром лейкозе.

Средняя продолжительность жизни детей составляет 2 года, что связано с наличием филадельфийской РНВ (М.Л.Волкова (1979) и др.). Продолжительность жизни детей со среднетяжелым течением болезни до 10 лет. Однако, при поддерживающей терапии, приводит у детей, в течение 4 года лечения к их стабилизации и росте, физическом развитии, кочечек и 13 лет. Случаев выздоровления не описано.

Глава двенадцатая. ЛИМФОСАРКОМА

Лимфосаркома у детей является злокачественной опухолью, развивающейся из лимфоидной ткани и имеющей первично локализованный характер с последующим распространением по контакту на кроветворную и нелимфатическую ткань. Ее особенностью является агрессивный характер течения, связанный с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, быстрым накоплением массы опухоли в первичном очаге, быстрым метастазированием опухоли по контакту, лимфогенным и гематогенным путем, диффузным типом опухолевого роста с быстрой генерализацией, диссеминацией и лейкокемизацией.

Наибольшим опытом по исследованию клинических форм и цитоморфологических вариантов этого заболевания располагает детское отделение лимфом РОНЦ (Е.С.Ермаков и соавт. 1977,1979, 1981, 1986; Г.А.Гордина и соавт. 1978, 1983, 1984; Л.А.Дурнов и соавт. 1979; Л.А.Махонова и соавт. 1960,1984,1986; В.А.Анкудинов и соавт. 1981; И.С.Петерсон и соавт. 1981,1985,1986; А.В.Киселев и соавт. 1986 и др.) и педиатрическое отделение НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава РФ (Д.И.Абшилава и соавт. 1981, 1983, 1986; Б.А.Колыгин и соавт. 1981,1986 и др.).

Е.С.Ермаков (1986) отвечает, что все так называемые нелимфогранулематозные (неходжкинские) лимфомы у детей составляют до 10% всех злокачественных новообразований у детей.

Частота лимфосаркомы у детей составляет 1,5 на 100000 населения. Лимфосаркома поражает детей от 1 до 15 лет, наиболее часто в возрасте от 3 до 6 лет. Дети раннего возраста заболевают лимфосаркомой редко. В наблюдениях Е.С.Ермакова (1986) на втором году жизни заболели лишь 3, на третьем году - 17 из 311. Мальчики заболевают в 3 - 4 раза чаще девочек, причем по мере взросления, к пубертатному периоду, соотношение по полу сближается, но все-таки остается явно в пользу мальчиков (2,75:1). Имеет значение и первичная локализация процесса. Так, при первичном поражении лимфатических узлов средостения соотношение мальчиков и девочек составляет 2,2:1, а при поражении глоточного кольца - 5,7:1.

Макроскопически лимфосаркома имеет вид изолированных или множественных опухолевых узлов, массивных конгломератов южных инфильтратов. Лимфосаркома чаще поражает у детей лимфоидные фолликулы желудочно-кишечного тракта, периферические лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения, лимфатического кольца Пирогова (Вальдейера), реже - кожу, мягкие ткани селезенку, кости.

Для более наглядного представления о месте лимфосаркомы и других опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной системы приводим международную гистологическую и цитологическую классификацию опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани (ВОЗ, №14, 1976). В ее основу положен состав злокачественных новообразований и характер распространения: преимущественно системный (I. Системные опухоли) или первично локализованный (II. Опухоли). Следует отметить, что такое разделение до некоторой степени условно. Однако можно же больного иногда последовательно или одновременно удается проследить как ограниченный опухолевый инфильтрат и диффузную инфильтрацию. У некоторых больных при первичной локализации опухоли в средостении или забрюшинном пространстве локализованный характер опухоли может быть сменяется диффузным, а первые клинические проявления появляются в тот момент, когда опухоль примет системный характер поражения (Н.А.Краевский и соавт. 1982).

В международной классификации опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (ВОЗ, №14, 1976).

II (i) Опухоли.

- i) лимфосаркома.
 - I лимфосаркома нодулярная.
 - II лимфосаркома диффузная:
 - а) лимфоцитарная
 - б) лимфоцитарная, пролимфоцитарная,
 - в) лимфоцитарная,
 - г) иммунобластная,
 - д) опухоль Беркитта.

1) Грибовидный микоз.

В I Плазмобластома,

I Гемангиоэпителиома.

I II классифицированные злокачественные лимфомы.

Е. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

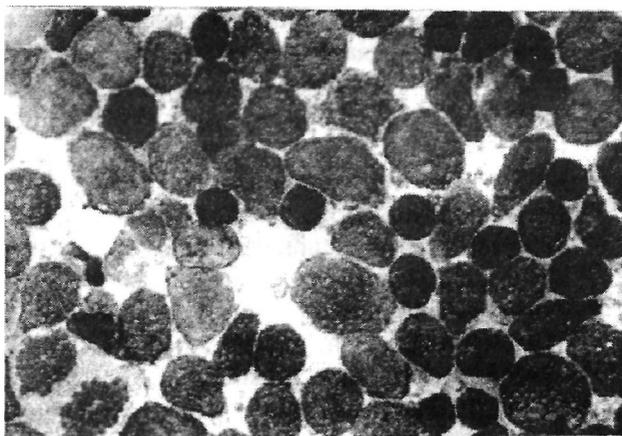
1. С преобладанием лимфоцитов.
2. С нодулярным склерозом.
3. Смешанно-клеточный вариант.
4. С истощением лимфоидной ткани.

Ж. Прочие.

1. Эозинофильная гранулема.
2. Мастоцитомы.

В подавляющем большинстве случаев у детей встречается диффузный тип лимфосаркомы (у 97,5%), редко выявляют нодулярный (узловатый) тип лимфосаркомы (у 2,5%). У детей, по мнению Е.С.Ермакова (1986), встречаются только бластные варианты лимфосаркомы: лимфобластный (94,6%) и иммунобластный (5,4%).

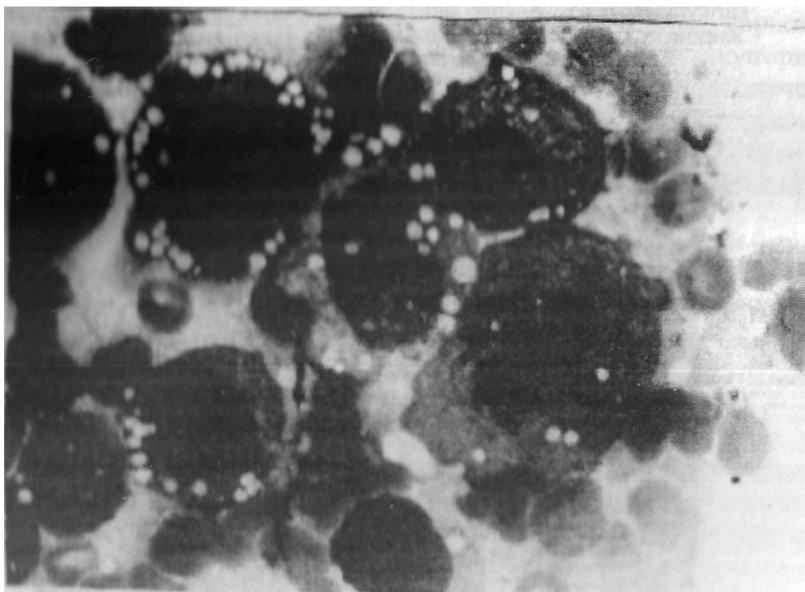
Лимфобластная лимфосаркома (лимфосаркома недифференцированная, злокачественная лимфома лимфобластного типа, центробластическая злокачественная лимфома, злокачественная лимфома из мелких и крупных клеток фолликулярных центров с нерасщепленными ядрами) представлена лимфообластами различного размера. Среди данной группы лимфосарком чаще у детей с первичной локализацией опухоли в средостении встречается вариант лимфосаркомы из клеток со своеобразными скрученными ядрами. В зависимости от размеров клеток выделяют мелко-, крупноклеточный и смешанный тип строения.



Р и с . 12. Лимфосаркома лимфобластная. Видны крупные бледные ядра неправильной и полигональной формы, фигуры митоза, Окраска гематоксилин-эозином.

При цитологическом исследовании видно, что опухоли из НК называются макролимфобластами состоят из крупных. Гк и (очень полиморфных клеток, в 3-4 раза превышающих размеры малого лимфоцита, имеющих округлые или овальные светлые ядра с 1-3 нуклеолами, иногда расположенными вблизи ядерной мембраны, слабо или умеренно базофильную цитоплазму с гкими очертаниями. Опухоль характеризуется высокой степенью и к «качественности».

Иммунобластная лимфосаркома (иммунобластная и к качественная лимфома, иммунобластная лимфома) представлена шими клетками с характерными светлыми ядрами и четко выступающими, центрально расположенными гигантскими и фишками. Цитоплазма достаточно обильная, четко очерченная, ико базофильная, иногда вакуолизирована. Опухоль отл и чае гея и "и аспенью злокачественности.



Р и с . 13. Иммунобластная саркома.

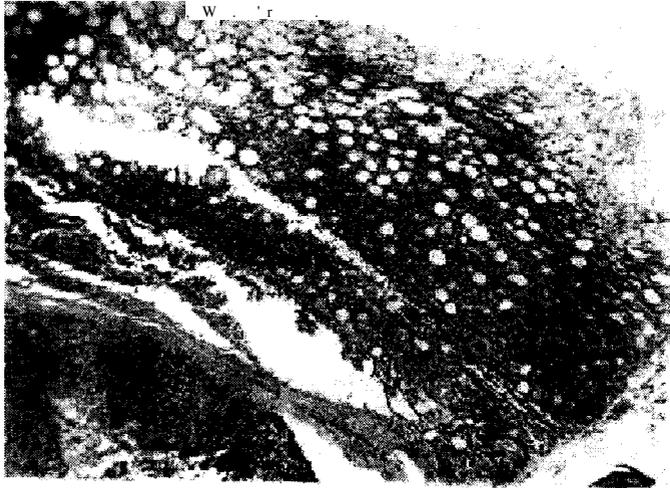


Рис. 14. Ретикулосаркома. Гиперплазия лимфоидных и, преимущественно, ретикулярных клеток, которые прорастают капсулу лимфатического узла, окружающую лимфатический узел, жировую клетчатку и соединительную ткань мышечных волокон. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 90 х.

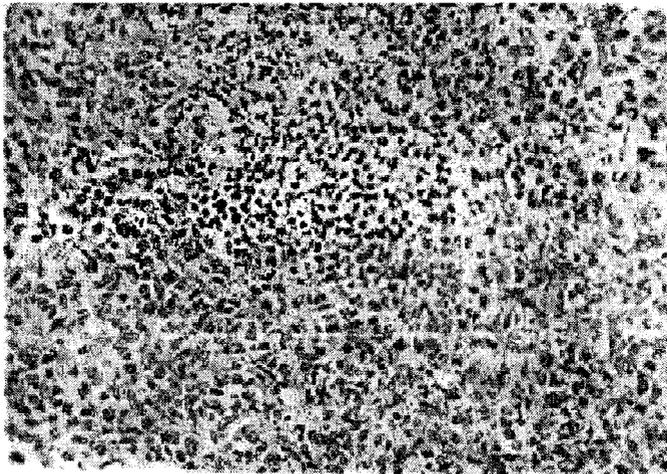


Рис. 15. Ретикулосаркома. Рисунок лимфатического узла полностью стерт из-за разрастания ретикулярных клеток с многочисленными митозами. Встречаются двухядерные клетки, немного сегментоядерных нейтрофилов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 300 х.

Клиника. Наиболее часто заболевание начинается с поражения лимфатических узлов брюшной полости (40%), реже - с поражения периферических лимфатических узлов (19%) или медиастинальных (18%), еще реже - с поражения небных и носоглоточных миндалин кольца Пирогова-Вальдейера (15%). Все остальные первичные локализации опухоли у детей встречаются редко (не более 8%).

В начальной стадии общее состояние детей при лимфосаркоме такое же, как и при других опухолях. В одних случаях общие признаки заболевания бывают резко выражены, в других общее состояние ребенка страдает меньше. Но даже в самом начальном периоде заболевания можно отметить некоторую бледность кожных покровов, быструю утомляемость, раздражительность, а при локализации в брюшной полости - неясные, легучие боли в животе.

При дальнейшем развитии заболевания все признаки усиливаются. При расположении опухоли в брюшной полости возникают боли в животе, достигающие иногда большой силы, вздоы, чередующиеся с поносами, тошнота, рвота. Лимфосаркома, располагаясь в брюшной полости, может полностью закупорить участок кишечника и вызвать непроходимость. В таких случаях необходимо срочное оперативное вмешательство. Но чаще эти явления в горны желудочно-кишечного тракта выражены не так ярко, и поэтому считают, что они связаны с неправильным питанием, и т.д.

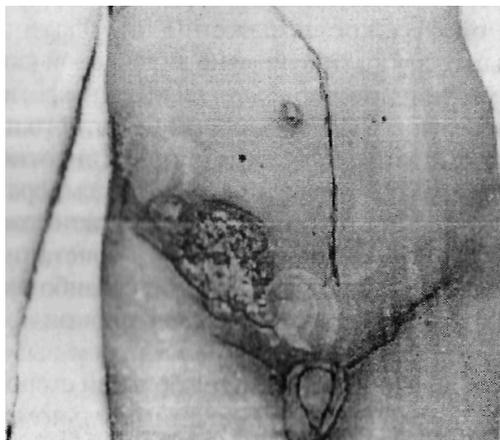


Рис. 16. Лимфосаркома брюшной ПОЛОСТИ, прорастающая наружу через послеоперационный рубец.

По Е.С.Ермакову (1984), для раннего периода заболевания при абдоминальной локализации лимфосаркомы у детей характерными симптомами являются боли в животе, увеличение и асимметрия живота, снижение аппетита, рвота, увеличение и уплотнение мезентериальных лимфатических узлов, а для острого периода этой локализации - увеличение и уплотнение мезентериальных лимфатических узлов, наличие асцита, симптомы поражения кишечника, увеличение и уплотнение лимфатических узлов паховых групп, наличие симптоматики органных поражений - кишечника, печени, желудка, селезенки, очень редко - почек.

Поражение паренхиматозных органов у детей по данным биохимического исследования сыворотки крови, радиоизотопного исследования печени и селезенки, а также пункционной биопсии выявляется в начале заболевания исключительно редко, хотя клинически увеличение и уплотнение печени при развернутой картине заболевания обнаруживается приблизительно у 70% больных детей, а селезенки - приблизительно у 20%. Реакция со стороны печени должна расцениваться как признак неблагоприятный, связанный с нарастанием симптомов опухолевой интоксикации или прямой инвазией печеночной ткани опухолью. (Л.А.Дурнов и соавт. 1979).

При медиастинальной локализации лимфосаркомы у детей ранними симптомами являются появление цианоза и акроцианоза у ребенка при небольшом физическом напряжении и даже в покое, деформация грудной клетки. В период развернутых явлений выявляется опухолевое поражение лимфатических узлов медиастинальных групп, гиперплазия вилочковой (зобной) железы или тимуса, увеличение периферических лимфатических узлов надключичных групп, одышка, наличие выпотного плеврита.

Важно помнить, что экссудативный (выпотной) плеврит у детей чаще начинается остро с повышения температуры, озноба, вялости, потери аппетита, головной боли, бледности кожных покровов, короткого сухого болезненного кашля в сочетании с болями в боковой поверхности грудной клетки. Ребенок либо сидит в постели, либо лежит на больной стороне, по мере накопления экссудата развивается одышка с потерей ритма вдоха и выдоха. При акте дыхания экскурсии грудной клетки на больной стороне ослаблены, отстают от здоровой стороны. При внимательном исследовании больного можно выявить увеличение объема пораженной половины грудной клетки, сглаженность межреберий, отечность кожи над



Р и с . 17. Лимфосаркома шейных лимфатических узлов.



L

Р и с . 18. Значительное увеличение шейных лимфатических узлов при лимфосаркоме у девочки 9 лет.



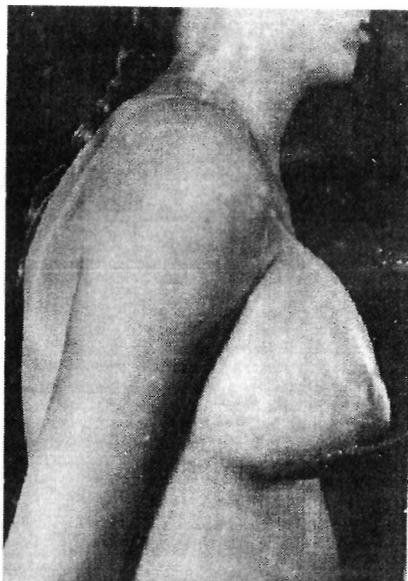
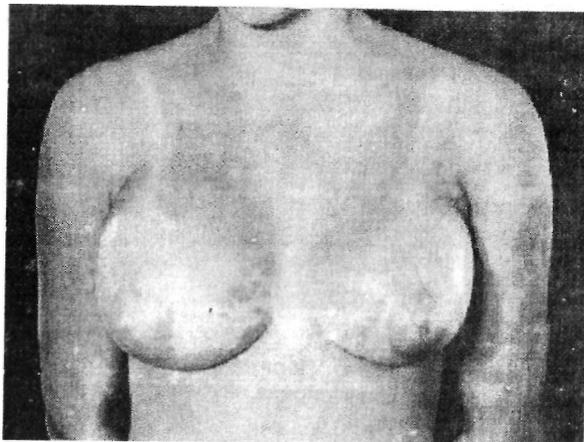
Рис. 19. Лимфосаркома. Поражение лимфатических узлов подмышечной группы справа. Рубец после биопсии.

"* Я



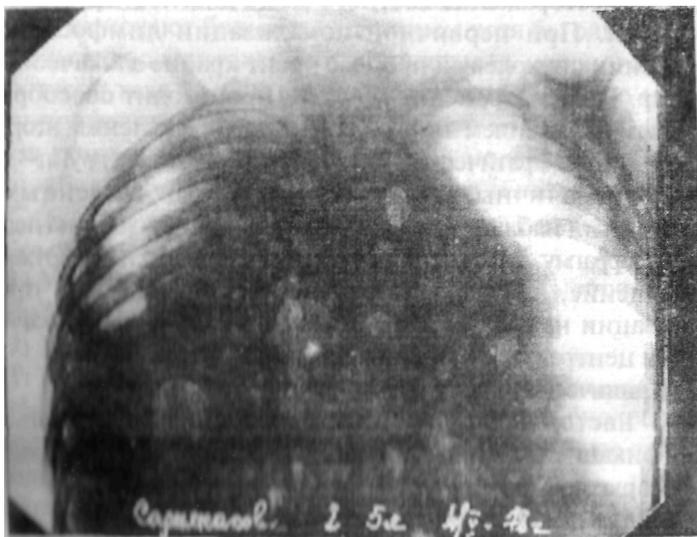
Рис. 20. Лимфосаркома небных миндалин.

Кроме четырех типичных, основных первичных локализаций лимфосаркомы, Е.С.Ермаков (1986) наблюдал у 8% больных более редкие локализации. Так, у 13 детей были поражены мягкие ткани головы (чаще теменной области), у 4 - верхняя челюсть, у 1 - нижняя челюсть, у 4 - орбита, у 1 - молочные железы, у 1 - яичко.



Р и с . 21. Резкое увеличение молочных желез у девочки 12 лет в результате поражения их лимфосаркомой: а) фас; б) профиль.

Становление выраженной клиники лимфосаркомы от первых проявлений происходит наиболее быстрыми темпами при шип в средостении, не превышая 4 месяцев; при первичной миелосаркоме и периферических лимфатических узлах и лимфосаркоме опухоль процесс распространяется, в основном, в сроки от 3 до 12 месяцев.



Рентгенограммы грудной клетки больной 5 лет при лимфосаркоме средостения. Резкое расширение средостения.

Помимо закономерности распространения лимфосаркомы у детей в зависимости от локализации, Г.С. Ермаков (1986) установил, что при лимфосаркоме первично абдоминальной локализации распространение опухоли происходит у детей в пределах брюшной полости и грудной клетки. Поражение головного мозга диагностируется не более, чем у 26% детей. При лимфосаркоме с первичной локализацией в периферических лимфатических узлах процесс при продолженном росте или рецидиве неизбежно распространяется на лимфатические узлы сферических групп. В отдельных случаях увеличение и уплотнение опухолевых узлов сопровождается местным прорастанием опухоли на мягкие ткани и кости. Поражение

костного мозга диагностируется у 43% детей, центральной нервной системы - у 8,3%. При первичной локализации лимфосаркомы в области глоточного кольца при прогрессировании опухоли наблюдается отчетливо выраженное агрессивное распространение ее на окружающие ткани ротоглотки, носоглотки, лица. Характерно распространение на центральную нервную систему, причем угрозой является вовлечение в опухолевый процесс свода носоглотки. Поражение костного мозга диагностируется лишь у 21% детей. При первичной локализации лимфосаркомы в средостении опухолевый процесс носит крайне злокачественный характер. Распространение опухоли происходит своеобразно, с тотальным поражением лимфоидной ткани средостения, вторичным поражением лимфатических узлов периферических групп - прежде всего надключичных, реже подмышечных и шейных. При диссеминации наблюдается распространение опухоли на легочную ткань, диафрагму, плевру, причем рентгенологически обнаруживалось ее утолщение, на оболочки сердца, печень. Именно при этой локализации наиболее часто поражается костный мозг (у 56% детей) и центральная нервная система (17%).

Клиническая классификация.

В настоящее время исследователи чаще пользуются классификацией. S.Murphy, согласно которой у детей, страдающих лимфосаркомой, разграничивают 4 клинические стадии.

Клинические стадии лимфосаркомы (S.Murphy, 1980).

I стадия - поражение одной области, или экстранодальной области (E), за исключением средостения и брюшной полости.

II стадия - а) поражение одной экстранодальной области с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов - П_E;

б) поражение двух и более областей лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы;

в) поражение двух экстранодальных областей с вовлечением регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (или без их вовлечения в процесс):

г) первичное поражение желудочно-кишечного тракта (илеоцекальный угол) с вовлечением лимфатических узлов брыжейки (или без их вовлечения).

III стадия - а) поражение двух отдельных экстранодальных областей по обе стороны диафрагмы (Ш_E);

б) поражение двух и более областей лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы;

и) все перечисленные опухоли средостения;

Г) все распространенные поражения брюшной полости и retroperitoneального пространства.

IV стадия - одно из вышеуказанных поражений с III «лечением IU IC и (или) костного мозга, костей или внутренних органов и II (печени, почек, легких, плевры, кожи, перикарда, желудка и их органов).

Каждая **СЯМЯ** содержит две подгруппы - Аи В. В - подгруппа, I и II включают больных с наличием хотя бы одного из трех общих **СИМПТОМОВ** интоксикации: лихорадка неясного генеза с температурой тела 38 С и выше продолжительностью не менее 14 дней; профузные ночные поты; потеря массы тела на 10% и более за последние шесть месяцев. А - подгруппа, в которую и п. **ЧИ** > 1 больных с отсутствием симптомов общей интоксикации.

< !имптомами как называемой "биологической активности"

• Мн.п.ни н с едующие:

и и [рогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови

i i

м и iMiii.i свыше 200 Е/л;

•мг, Мг.....щи I п.....• 15 г/л.

Им мм гих симптомов "биологической инн:.....I Г) а полное отсутствие

luu.ni* шик и и I)ифф1-/нчIци<ыIШI диагностика. Диагностика пип включает цитоморфологическую дифференциацию опухолевого процесса и уточнение масштаба поражения, т.е. уточнение стадии процесса.

(())язя телью учитываются все клинические проявления, 4 Илюбленные формы этого заболевания в детском возрасте.

При вовлечении в процесс периферических лимфатических узлов следует учитывать, что у детей при лимфосаркоме этой ИЮКализации наиболее часто вовлекаются В процесс лимфатические узлы шейных групп. В процесс первично вовлекается одна группа лимфатических узлов, поэтому характерна изолированная асимметричная лимфаденопатия (в отличие о симметричной при чей козах). Кожа над узлами, как правило, не изменена. Признаков воспаления нет. Темп увеличения лимфатических узлов высокий, иногда бурный, видимый в динамике на глаз. Узлы часто спаяны друг с другом, с окружающими тканями, плотны па ошупь, иногда каменистой плотности. Ишемия концевых нервных окончаний

в коже и подкожно-жировой клетчатке из-за распространения опухолевых инфильтратов может приводить к выраженной болезненности в области поражения. В этом случае дети проявляют беспокойство, негативную реакцию при попытке осмотра и ощупывания, кричат, плачут, бурно протестуют против осмотра и пальпации.

Поскольку в детском возрасте очень часто встречается "синдром лимфаденопатии" (бактериальные, вирусные, грибковые воспаления кожи и слизистых носоглотки и ротоглотки, тонзиллит, кариес зубов, аденоиды, ангина, травма, болезнь кошачьей царапины - фелиноз, инфекционный мононуклеоз, скарлатина, рожа, корь, краснуха, дифтерия, туберкулез, туляремия и др.), важно с первых дней заболевания и обращения к врачу включать в дифференциально-диагностический ряд и опухоли: лимфосаркому, лимфогранулематоз, Х-гистиоцитоз, лейкоз. Следует помнить, что лимфаденит имеет классическую симптоматику: жар, боль, припухлость, красноту, нарушение функции. При гнойном расплавлении лимфатического узла ощущается флюктуация в центре. Без наличия перечисленных признаков диагноз лимфаденит неправомерен, а назначение тепловых и физиотерапевтических процедур является неоправданной ошибкой.

Таким образом, "синдром изолированной лимфаденопатии" локального типа, не сопровождающийся классическими признаками лимфаденита, является противопоказанием для применения тепловых и физиотерапевтических процедур. При отсутствии самопроизвольной регрессии в течение ближайших 2-х недель наличие как раз этого синдрома является абсолютным показанием к цитоморфологической идентификации процесса.

В амбулаторных условиях применима пункция периферического лимфатического узла с последующим цитологическим исследованием мазка. В условиях стационара показана биопсия с обязательным приготовлением цитологических отпечатков опухоли. Морфологический и цитологический методы исследования не должны притивопоставляться, а должны сопоставляться для более правильной оценки как архитектоники лимфатического узла и его тканей, так и для более детального анализа характера отдельных клеточных элементов.

Цитологической основой лимфосаркомы у детей являются анаплазированные лимфобласты. Пролимфоцитарные и лимфоцитарные мелкоклеточные саркомы у детей практически не

Ні і рсчаються. В составе лимфатического узла при лимфосаркоме у и чей может отмечаться смешанная клеточность за счет более мс і ких клеток и клеток типа голых ядер на фоне преобладающего •ті па крупных лимфобластов. Клетки пораженного узла бывают очень похожи на лейкоэмические лимфобласты. В этом случае пр.шильное заключение возможно только при сопоставлении с м»ц юмозговым пунктатом. Только тогда, когда в мазке пунктата ММфя гического узла в клетках встречается значительное количество ми и)юн, отмечаемое в каждом поле зрения (1-2 в поле зрения) и ВЫрвжена уродливость клеток, больше оснований предполагать опухолевое поражение лимфатического узла, т.е. лимфосаркому.

Цитологический метод исследования при лимфосаркоме у і п n применим как для исследования пунктатов периферических ммфа і ических узлов и селезенки, так и для исследования пунктатов І »пухولةш узлов в коже, кишечнике, в средостении, а также для и< і ІС юванкя осадков плевральной и асцитической жидкости и III Nef«

Покм итсли периферической крови у детей, страдающих j» іMi I ID п.коу 13%) находятся в пределах нормы і п< и» иini 1979 < Bloomfield, P. McKenna, K. Brunning, им і ипохр* .ми.111 шив наблюдается примерно у 35%

- пп. і у 40%, умеренная лейко- ифм питии опухолевого процесса и и І.. пг,ei inn нейтрофилов за счет і. II ми. и .ли пн in .l,1 же миелоцитов, у 40% больных \ п.шчепие моноцитов, достоверно нарастает ..т... пп п.нгл тимфоцитопения. Чаше отмечается умеренно и'ннпн СО') до 20 мм/час, хотя при выраженной генера- III ПППИ и диссеминации иногда СОЭ достигает 30-50 мм/час. І ромбоцитопения регистрируется не более, чему 17% больных. В периферической крови могут выявляться и опухолевые [Имфосаркомные клетки, которые иногда бывает трудно отличить 01 кикемическихлимфобластов. МЕТОВ лейкоконцентрации иногда облегчает нявление этих клеток в периферической крови.

Исследование периферической крови и костномозгового кроветворения при лимфосаркоме у детей важно для выяснения тминного распространения патологического процесса, для нифференциальной диагностики и раннего выявления острого і е и ко за, для выявления лейкоэмической трансформации лимфосарком, для назначения адекватного и интенсивного лечения. Большинство

гематологов считают, что для истинного суждения о состоянии костного мозга необходимо производить трепанобиопсию подвздошной кости. Рекомендуют производить двустороннюю трепанобиопсию, поскольку у 22% больных диагностируют одностороннее поражение подвздошных костей (R.Brunning, 1975). Особенно часто распространение процесса в костный мозг происходит при наиболее характерном для детей диффузном типе опухолевого роста. Примерно у половины детей в миелограмме обнаруживается угнетение эритронобластического ростка кроветворения. Угнетение гранулоцитопоэза встречается примерно у 15%. Чаще (у 35%) имеется раздражение нейтрофильного ряда. Иногда встречается слабовыраженная эозинофильная реакция костного мозга. У части больных, у которых в дальнейшем развивается клиника лейкемизации, уже в начале заболевания в пунктате костного мозга увеличивается процент недифференцированных клеток до 3-4 и более. Обнаружение патологических лимфосаркомных клеток в костномозговом пунктате означает, что процесс принял диссеминированный характер.

Для диагностики распространенности опухолевого процесса при лимфосаркоме у детей применяют большой комплекс специальных методов исследования.

Для уточнения стадии А.В.Киселев (1997) рекомендует следующий комплекс обязательных исследований:

- 1) рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях;
- 2) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза;
- 3) пункцию костного мозга;
- 4) трепанобиопсию костного мозга, (при наличии показаний);
- 5) люмбальную пункцию с цитоморфологическим и биохимическим исследованием ликвора;
- 6) клинический анализ крови;
- 7) биохимический анализ сыворотки крови с определением ЛДГ, гаптоглобина, церулоплазмينا, белка, мочевой кислоты, креатинина, ферментов;
- 8) пункция опухолевой ткани (лимфатического узла, другой опухоли) с последующим цитологическим исследованием);
- 9) иммунологическое исследование опухоли;
- 10) цитологическое исследование опухоли;

- 1) **КОНО** и гация оториноларинголога;
 ' i iii v имания невропатолога;
 I I) консультация офтальмолога;
 I I) проведение биопсии периферического лимфатического
 || in ipуof опухолевой ткани с последующим гистологическим
 1ННИСМ.

И комплексе современных диагностических методик, применяемых при подозрении на лимфосаркому, значительная роль прими i IC i in радиоизотопным исследованиям. Успешно используют (пни i ш рафическое исследование костного мозга на гамма-камере **МОЩНО** внутривенного введения коллоида ⁹⁹Tc. При теской трансформации опухолевого процесса у больных с]ни аркомой наблюдаются фокальные дефекты, связанные с i шей опухолевыми клетками костного мозга. Возможно нис метастазов опухоли в паренхиматозных органах: в б ни I ПМСУШЮ коноида, меченного ¹⁹⁸Au, в селезенке (¹⁹⁷Hg), i. i ⁹⁹Tc), в почках (ИП-гиппуран) и т.д. При II и увеличение различных органов. У больных i иными еканографическими изменениями в ii.iv можно юполнительно прицельно ни ню ш пой, что позволяет выявить

i m

иынн ними очагон поражения IX и радиоизотопных методов |" i и-ii.ni.ii- методы диагностики rid кис методы (мпифарингоскопию с i |к щуодсноскопию с биопсией, лапароскопию ко **ЮНОСКОПИЮ** с биопсией), ультразвуковую ографию грj пюи и брюшной полости, рентгеноскопию и рафию С барием жечулочно-кишечного тракта, иьютерную гомоl рафию головного мозга, грудной и брюшной **КИПНЬИ** резонанс, I также хирургические методы ЮВВННЯ ПОСПЕПИАЛЬНЫМ пока ммям ПВЛЫПЩИЮ опухолевых и брюшной покн in под миорелаксантами с чрезкожной пункцией, медиастиномию и горакотомию с биопсией шмфатических узлов или опухолевых обра юааний в средостении, пiаi носгичскую лагpОТОМИЮ с биопсией при клинике кишечной непроходимости, аппендикулярной колики, "острого живота" с подозрением на разрыв опухолевого узла, селезенки, признаками шмимической и механической кишечной непроходимости.

Лимфосаркома может поражать центральную нервную систему. Это может выражаться в обширной паренхиматозной инфильтрации и появлении симптомов лептоменингита. При лимфобластическом варианте обычно имеется поражение мозговых оболочек (J.P.Law et al., 1975). В подобных случаях на вскрытии обнаруживают поражение головного и спинного мозга с демиелинизацией и инфильтрацией нервных стволов (J.Britt et al., 1975). Поражение лимфосаркомой спинного мозга при поздних стадиях чаще обусловлено его сдавлением. Однако может встречаться и раннее вовлечение спинного мозга (M.Friedman et al., 1976). В этих случаях спинной мозг страдает поражением дорсального отдела, что сопровождается болями, слабостью, парестезиями. Неврологические симптомы устраняет своевременная лучевая терапия. В клинической картине заболевания у детей при распространении патологического процесса на центральную нервную систему происходит значительное ухудшение общего состояния с появлением головных болей и менингеальных симптомов. Характерными признаками являются тошнота или рвота, общая гиперестезия (болезненно повышенная чувствительность кожи), специфическая менингеальная поза с запрокинутой головой, вытянутым туловищем, втянутым "ладьевидным" животом, прижатыми к груди руками и подтянутыми к животу ногами - поза "легавой собаки" или "взведенного курка". При попытке пригнуть голову к груди ощущается сопротивление из-за повышенного тонуса мышц, разгибающих шею (ригидность затылочных мышц). Предварительно согнутую под прямым углом в коленном и тазобедренном суставах ногу разогнуть в коленном суставе оказывается невозможно (положительный симптом Кернига), при этом вторая нога сгибается в коленном суставе и приводится к животу (положительный нижний симптом Брудзинского). У детей раннего возраста при поднятии их за подмышки ноги подтягиваются к животу и сохраняются в поднятом положении (положительный симптом подвешивания Лесажа). Напряжение и выбухание большого родничка может свидетельствовать о повышении внутричерепного давления. Резкие слуховые и зрительные раздражители воспринимаются ребенком очень болезненно, негативно, дети проявляют нетерпимость к осмотру, освещению лампой для осмотра зева, капризничают, отворачиваются (Н.Г.Зернов, В.Е.Поляков, 1980). В первую очередь поражаются глазодвигательный, блоковидный и отводящий нервы

(III, IV, VI пары), затем тройничный нерв (V пара), лицевой нерв (VI пара) и другие пары черепно-мозговых нервов. Черепно-мозговая симптоматика нередко сочетается с поражением костного мозга, что позволяет предположить прямое распространение процесса по сосудам и нервам через твердую мозговую оболочку в субарахноидальное пространство (P. Bunn et al., 1976). Лимфатическая и центральная нервная система почти не развита и нужно предполагать гематогенный путь распространения патологического процесса.

Круг дифференциальной диагностики лимфосаркомы у детей очень широк, если его проводить по формальным признакам. При этом не следует упускать из виду, что лимфосаркома является по качественной опухоли, для которой свойственными признаками являются первичный локальный очаг, быстрый рост опухоли, склонность к генерализации и диссеминации на фоне иммунодефицита и лихорадки, быстрая склонность к поражению костного мозга и центральной нервной системы. Сочетанное инструментальное обследование (пункция лимфатического узла, компьютерная томография, биопсия костного мозга, пункция опухолевого очага) и иммуногистохимическое исследование опухоли всегда позволяют дифференцировать лимфосаркому от специфических лимфаденитов и метастазов эмфизематозных узлов при лейкозах, метастазах риноринитов, Х-гистиоцитозе.

Тактика программы лечения лимфосаркомы у детей, предложенная Л. В. Киселевым (1997), основана на индивидуальном подходе с учетом различных морфологических и клинических вариантов заболевания.

Опыт А. В. Киселева показывает, что в 85% случаев лимфосаркомы имеют "не В-клеточную - Т-клеточную" характеристику, бластные клетки представлены L₁ и L₂ вариантами. Наиболее часто такой морфологический вариант опухоли поражает медиастинальные лимфатические узлы, вилочковую железу, органы грудной клетки. Поражение брюшной полости бывает редко и характеризуется увеличением лимфатических узлов, гепатоспленомегалией, быстрым вовлечением в процесс костного мозга. Поражение илеоцекального угла кишечника для этого морфологического варианта опухоли не характерно.

При "Т-клеточной" опухоли наиболее часто наблюдается поражение костного мозга и центральной нервной системы (ЦНС).

При "Беркитто-подобных", "В-клеточных" вариантах лимфосаркомы, наиболее часто в процесс вовлекается брюшная полость, при этом чаще бывают поражены кишечная трубка и лимфатические узлы. Частым и наиболее благоприятным при этом варианте является поражение илеоцекального угла. На втором месте по частоте поражения оказываются миндалины глоточного кольца Пирогова (Вальдейера) и периферические лимфатические узлы. Лимфобласты при данном варианте по морфологическим характеристикам относятся к типам Bз FAB-классификации, а по иммунологическим - к В-клеткам (СД - 19+, 20+, 22+, SIg+, Ig+, Calla+). Лимфобласты имеют мелкие размеры, резкую базофилию цитоплазмы с вакуолизацией в ней, ядро с 2-5 ядрышками. Такие лимфобласты в сочетании с макрофагами описываются морфологами как картина "звездного неба". 90% В-клеточных вариантов лимфосаркомы у детей составляет "Беркитто-подобная" лимфома. Очень редко встречается "не Беркитто-подобная" В-лимфома из клеток герминативных центров лимфоидных фолликулов с теми же клиническими проявлениями.

Особым вариантом при неходжкинских лимфомах являются "крупноклеточные" лимфомы, которые у детей отмечаются в 15-22% случаев. Большинство из них имеют "В-клеточное" происхождение.

С помощью моноклональных антител из группы крупноклеточных (иммунобластных) лимфом был выделен особый тип - Ki-1 + (СД-3-+). Ранее эти лимфомы относили к злокачественному гистиоцитозу или лимфогранулематозу (саркоме Ходжкина).

Ki-1- антиген был ранее выделен на клетках Березовского-Штернберга-Рид при лимфогранулематозе. Его присутствие не характерно на клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Однако при Ki-1-лимфоме все 100% опухолевых клеток СД-30 (Ki-1)-положительны.

Морфологически такие клетки опухоли представлены анаплазированными и схожи с опухолевыми клетками при злокачественном гистиоцитозе. Наиболее частая их принадлежность к Т-клеткам, но и, возможно, к В-клеткам или к сочетанию Т- и В-клеток.

Кроме Ki-1 -лимфомы, различают самостоятельные варианты крупноклеточных лимфом. Клетки крупных размеров с признаками анаплазии типа иммунобластов. Имеется в опухолевой ткани частое

присутствие макрофагов. Большинство крупноклеточных лимфом В-клеточной характеристики.

Определенное число крупноклеточных лимфом имеет и гистиоцитарное происхождение (злокачественный гистиоцитоз).

Отличительной особенностью "крупноклеточных" лимфом является более частое поражение кожи, костей, мягких тканей и периферических лимфатических узлов. Почти у всех больных "крупноклеточной" лимфомой развиваются лихорадка и другие симптомы интоксикации. При крупноклеточных лимфомах иногда встречается поражение средостения и лимфатических узлов брюшной полости, редко - костного мозга и ЦНС.

Крупноклеточные лимфомы требуют проведения особых интенсивных программ лечения.

Проведенное во многих клиниках изучение клинического исхода различных вариантов лимфосаркомы у детей показало, уже перед началом лечения необходимо формировать так называемую "группу риска". Отнесение больного к той или иной группе имеет значение для выбора адекватного лечения.

Например, при В-клеточной опухоли, кроме стадии исхода, учитываются результаты операции - полное или частичное удаление опухоли (с оценкой ее массы), а также уровень гемоглобина и кальция в сыворотке.

Группа I и II стадии заболевания; первичная опухоль полностью; ш и ил, размеры опухоли менее 5 см, отсутствие симптомов интоксикации и повышения показателей биологической активности.

II группа I и II стадии II Аб или Бб, III Аа; первичная опухоль не удалена полностью, показатель ЛДГ не превышает удвоенного увеличения нормального, возможно и экстраабдоминальное поражение.

III группа I и II стадии III Аа, III и IV стадии и наличие опухоли при метастазах:

- 1) увеличение гемоглобина менее чем в 2 раза;
- 2) поражение ЦНС;
- 3) поражение костной ткани;
- 4) поражение костей.

Для Т-клеточной и других не В-клеточных лимфосарком в I группе стандартного риска относятся I и II стадии; во II группе стандартного риска - III и IV стадии заболевания.

Группы риска для Ki-1 лимфом:

I группа риска - I и II стадии;

II группа риска - II стадия, нерезецированная опухоль, III стадия;

III группа риска - IV стадия.

Лечение лимфосаркомы детей

Достигнутый прогресс в лечении лимфосаркомы у детей связан с расширением арсенала химиотерапии. Выбор того или иного препарата, адекватной дозы и длительность лечения зависят от стадии заболевания и оценки группы риска. При "В-клеточной" и "не В-клеточной" ("Т-клеточной") лимфосаркоме программы лечения в виде индукции, консолидации и поддерживающей терапии различаются.

А.В.Киселев (1997) перечисляет следующие принципы лечения лимфосаркомы у детей:

1. Менее интенсивная химиотерапия применяется при I и II стадиях заболевания, однако это обеспечивает длительную выживаемость 85% леченым.

2. Разные по иммунологической характеристике лимфосаркомы (Т-клеточная, В-клеточная, Ki-1-лимфома) лечатся по-разному.

3. При всех морфологических и иммунологических вариантах лимфосарком у детей проведение химиотерапии, обеспечивающей профилактику поражения опухолевым процессом ЦНС, обязательно.

4. При проведении интенсивной программной химиотерапии лимфосаркомы у детей лучевая терапия не показана.

Группами BFM (Германия), Children's Cancer group (США, Франция) разработаны программы лечения неходжкинских лимфом с получением высоких показателей выживаемости больных.

При лечении Т-клеточных (не В-клеточных) лимфосарком у детей соблюдаются следующие особенности:

1. Длительный, непрерывный (в течение 2 лет) курс лечения;

2. Основными препаратами являются винкристин, антрациклиновые антибиотики, L-аспарагиназа, антиметаболиты (6-меркаптопурин, метотрексат);

3. Различия в программе зависят только от стадии заболевания;

4. Поддерживающая терапия проводится в течение 1,5 лет;

5. Для профилактики и лечения поражения ЦНС применяют эндолюмбальную химиотерапию и облучение головного мозга.

При лечении В-клеточных лимфосарком у детей соблюдаются другие особенности:

1. Короткие циклы высокодозной химиотерапии с продолжительностью лечения до 6 месяцев;

2. Основными препаратами являются метотрексат высокими дозами (до 5 г/м^2 на введение), циклофосфан, цитозар, вепезид;

3. Отсутствие поддерживающей химиотерапии;

4. Тактика химиотерапии зависит от массы опухоли, объема хирургического вмешательства, уровня сывороточной ЛДГ;

5. Профилактику и лечение поражения ЦНС осуществляют интратекальным введением химиопрепаратов без облучения головного мозга.

Программа лечения Т-(не В-клеточной) лимфосаркомы

1. Программа лечения детей с 1-й степенью прогностического риска.

Индукция ремиссии - ПРОТОКОЛ 1.

Преднизолон 60 мг/м^2 перорально 1-28 дни с постепенной отменой с 29 по 36 день.

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29 дни.

Рубомицин или адриамицин 30 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) в 8, 15, 22, 29 дни.

Л-аспарагиназа 10000 ЕД/м^2 внутривенно капельно (1 час) в 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни.

Циклофосфан - 1000 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) на фоне введения месна в 36 и 64 дни.

Цитозар 75 мг/м^2 внутривенно струйно в 38-41 дни, 45-48 чип, 52-55 дни, 59-62 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м^2 перорально в 36-63 дни.

Метотрксслг ($>12 \text{ мг}$ эндолюмбально в 0, 15, 29, 45, 59 дни.

Консолидация ремиссии - ПРОТОКОЛ М.

6-меркаптопурин 25 мг/м^2 перорально в 1-56 дни.

Метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенно каислью в течение 24 часов, в 8, 22, 36, 50 дни.

Примечание: фолинат кальция 15 мг/м^2 внутримышечно через 42, 48, 52 часа от начала инфузии метотркссата.

Метотрексат 6-12 мг, эндолюмбально в 8, 22, 36, 52 дни.

Примечание: лечение по протоколу М начинается через 2 недели после окончания лечения по протоколу I.

Поддерживающее лечение

6-меркаптопурин 60 мг/м² перорально ежедневно в течение 2 лет.

Метотрексат 20 мг/м² внутримышечно 1 раз в 7-10 дней в течение 2 лет.

//. Программа лечения детей со II-й и III-й степенями прогностического риска.

Индукция ремиссии - ПРОТОКОЛ 1.

Консолидация ремиссии - ПРОТОКОЛ М.

Консолидация ремиссии - ПРОТОКОЛ 2.

Протокол 2.

Дексаметазон 10 мг/м² перорально в 1 -21 дни с дальнейшей постепенной отменой.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 8,15, 22, 29 дни.

Адриамицин 30 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 8, 15, 18 дни.

L-аспараганиза 10000 ЕД/м² внутривенно капельно 1 час в 8, 11,15,18 дни.

Циклофосфан 1000 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 36 день.

Цитозар 75 мг/м² внутривенно струйно в 38-41 и 45-48 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² перорально в 36-49 дни.

Метотрексат 6-12 мг эндолюмбально в 38, 45 дни.

Лучевая терапия на головной мозг в СОД 12 Гр с 43 дня протокола.

Примечание, протокол 2 начинается через 2 недели после окончания протокола М.

Поддерживающее лечение.

6-меркаптопурин 75 мг/м² перорально ежедневно.

Метотрексат 30-40 мг/м² перорально или внутримышечно 1 раз в 7-10 дней.

Программа лечения В-клеточной лимфосаркомы:

Предварительная фаза

Преднизолон 30 мг/м² перорально в 1-5 дни.

11 фан 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1
и 1' Мин

Мг II) I рексат 6-12 мг + цитозар 16-30 мг + преднизолон 4-
II III in иомбально в 0 день.

*/ . Программа лечения детей с I степенью
прогностического риска.*

Блок А.

Дексаметазон 10 мг/м² перорально в 1-5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно
I струйно в 1 день.

Мстотрексат 500 мг/м² внутривенно капельно в течение 24
in 14l (назначение фолината кальция см. выше).

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 1-5
(на фоне введения месна).

Вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 4, 5 дни.

Цитозар 150 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 4 введения
| Интервалом 12 часов в 4, 5 дни.

Мстотрексат 6-12 мг + цитозар - 16-30 мг + преднизолон
I 10 мг лшрлюмбально в 1 день.

Блок В.

ксаметазон 10 мг/м² перорально в 1-5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно
Ню в 1 день.

Мстотрексат 500 мг/м² внутривенно капельно в течение 24
часов (назначение фолината кальция см. выше) в 1 день.

1пклофосфан 200 мг/м² внутривенно струйно на фоне Месна
B 1 S ОНИ,

Лдриамицип 25 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 4, 5
дни.

Метотрексат, цито тар, преднизолон (см. выше) эндолюм-
бально 1 день.

Примечание: программа лечения состоит из двух блоков
(А+В), проводимых с интервалом в 2 недели.

*2. Программа лечения детей со II и III степенями
прогностического риска.*

Блок АА.

Дексаметазон - 10 мг/м² перорально в 1-5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1 день.

Метотрекеат 5000 мг/м² внутривенно капельно (см. выше) в 1 день.

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 1-5 дни (на фоне введения месна).

Вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 4, 5 дни.

Цитозар 150 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 4 введения с интервалом 12 часов в 4, 5 дни.

Метотрекеат + цитозар + преднизолон (см. выше) эндолумбально в 1, 5 дни.

Блок ВВ.

Дексаметазон 10 мг/м² перорально в 1-5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1 день.

Метотрекеат 5000 мг/м² внутривенно капельно (см. выше) в 1 день.

Циклофосфан 200 мг/м² внутривенно струйно в 1-5 дни.

Адриамицин 25 мг/м² внутривенно капельно (1 час) в 4, 5 дни.

Метотрекеат + цитозар + преднизолон (см. выше) эндолумбально в 1, 5 дни.

Примечание: лечение проводится чередованием блоков АА и ВВ с интервалом 2 недели; 4 блока - при II степени риска и 6 блоков - при III степени риска.

Программа лечения детей с поражением ЦНС.

Состоит из 6 чередующихся блоков ААЗ и ВВЗ, отличающихся эндолумбальным введением метотрексата, цитозара и преднизолона (через день, в дозах для блока АА, поделенных на 3 (разовые) дозы в 1, 3 и 5 дни.

При отсутствии полного эффекта после проведения 2 блоков (АА и ВВ) назначается блок СС.

Блок СС.

Дексаметазон 20 мг/м² перорально в 1-5 дни.

Эиндезин 3 мг/м² внутривенно струйно в 1 день.

Цитозар 2000 мг/м² внутривенно капельно (3 часа) 4 введения с интервалом в 12 часов в 1, 2 дни.

Метотрекеат + цитозар + преднизолон (см. выше) эндолумбально в 5 день.

1 шаг сопроводительной терапии при лечении Г- и В-клеточной лимфосаркомы у детей.

II настоящее время разработан целый комплекс мер, позволяющих уменьшить частоту и тяжесть побочных реакций и снизить ВО время проведения лечения лимфосаркомы у детей.

III И начале лечения главную опасность представляет синдром ИИ ИСЭ опухоли и развитие мочекаменной нефропатии с острой почечной недостаточностью.

IV ПШВНОС условие предупреждения развития токсических осложнений, вызванных синдромом лизиса опухолевых клеток, является инфузионная терапия в дозе 3000 мл/м² в сутки (125 мл/м² в сутки) в составе: 5% глюкоза - 1500 мл/м²/сутки; 0,9% NaCl - 120 мл/м² /сутки; 4% NaHCO₃ - 180 мл/м²/сутки.

V ИурвЭ стимулируется введением лазикса. В профилактике мочекаменной нефропатии важную роль играет назначение ринолвдос '00 мг/м² в 3 приема в сутки (10 мг/кг), в течение течения.

VI Гр при лечении перемещается для поддержания уровня на уровне 50х10⁹/л, позволяющем избежать ЮВ в случаях высокого властного тимпанной массы переливается для ригидности на уровне 10%, исключая случаи с начальным гиперлейкоцитозом, когда трансфузия тромбоцитарной массы может резко повысить риск церебрального инсульта» гага

VII Инфекционные осложнения могут появиться на любом этапе лечения, однако они наиболее опасны при развитии агранулоцитоза в периферической крови (с количеством гранулоцитов ниже 500 в 1 мм³).

VIII При развитии агранулоцитоза в периферической крови необходима изоляция ребенка и проведение соответствующей терапии.

IX Известно, что лимфосаркома является опухолью иммунной системы. Проведенные исследования иммунной системы позволили обнаружить у больных детей существенные нарушения Т-клеточного звена иммунитета, которые еще более усугубляются у больных после применения интенсивной химиотерапии.

В результате изучения у больных лимфосаркомой синтеза интерферона отмечено нарушение способности мононуклеаров периферической крови вырабатывать гамма- и альфа-интерферон, что проявляется в виде синдрома недостаточности интерферона, ведущего к нарушениям у больных иммунного ответа.

В настоящее время доказано, что интерферон обладает антивирусным, антипролиферативным, противоопухолевым и антиметастатическим действием.

Учитывая эти данные, нужно считать оправданным применение у детей, больных лимфосаркомой, под контролем иммунного статуса различных иммуномодуляторов (препараты вилочковой железы - Т-активин, иммунофан, витамина группы А - бета-каротин и витамина С), а также препаратов гамма- и альфа-интерферона.

Контроль за состоянием иммунитета и выработкой интерферона и применением иммуномодуляторов, по мнению А.В.Киселева (1997), будет способствовать уменьшению частоты рецидивов заболевания и повышению выживаемости больных.

Глава тринадцатая. ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА)

10 и 24 января 1832 г. в медицинском и хирургическом Обществах Лондона выступал английский врач Т.Ноджкин, сообщивший о 7 случаях заболевания, протекавшего с лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, сопровождавшегося увеличением селезенки, развитием кахексии и неизменным летальным исходом. У 1856 г. по предложению S.Wilks этому заболеванию было присвоено наименование "morbus Hodgkini" (болезнь Ходжкина). В 1875 г. И.А.Кутарев провел первые гистологические исследования лимфатического узла, удаленного у больного с этим заболеванием при жизни. В 1890 г. ассистент госпитальной хирургической клиники Московского Университета С.Я.Березовский опубликовал в журнале "Русская медицина" работу под названием "К вопросу о строении п клиническом течении lymphadenoma malignae". Он подробно описал клиническую картину заболевания у 6 больных в возрасте от 1 до 47 лет и сообщил, что при микроскопическом исследовании гистологических срезов, выявил клеточный полиморфизм с наличием ГИГАНТСКИХ КЛЕТОК С несколькими ядрами. С.Я.Березовский назвал эту болезнь Ходжкина как самостоятельную лимфому, злокачественную опухоль, отличную от туберкулеза, лимфосаркоматоза и саркомы. В тексте описана подробная характеристика гигантских многоядерных клеток, патогномоничных для этой лимфомы, основные морфологические особенности которых, описанные автором, и сейчас позволяют ставить диагноз лимфогранулематоз и рассматривать его как опухоль. В 1894-1895 гг. видный русский педиатр А.А.Кисель подробно описал клиническую картину заболевания, выявил характерную для болезни Ходжкина температурную кривую и, развив учение об абсолютном симптоме, предложил называть болезнь Ходжкина "хронической возвратной лихорадкой". Лишь в 1897-1898 гг. австрийские патологоанатомы R.Paltauf и K.Sternberg выделили из группы псевдолейкемий особое заболевание, характеризующееся определенной гистологической картиной. K.Sternberg (1898) описал полиморфноклеточную

гранулему с наличием разнообразных, уродливых клеточных форм ретикулярного ряда, большего или меньшего количества производных костного мозга, участков фиброза. Выяснилось, что эта морфологическая структура соответствует строго определенной клинической картине "адении" А.Тrousseau (1865, 1877). В 8 случаях из 13 К. Sternberg выявил также признаки туберкулеза и заключил, что болезнь Ходжкина является своеобразной формой туберкулеза. В 1902 г. английская исследовательница D.Reed (Дороти Рид) наблюдала 8 случаев заболевания, описанных К. Sternbeig, но ни разу не смогла обнаружить в лимфатических узлах этих больных туберкулезную палочку. D.Reed установила, что в пораженных узлах, наряду с большими клетками Штернберга, содержится большое количество эозинофилов. По ее мнению, это заболевание не имеет ничего общего ни с туберкулезом, ни с псевдолейкемией, а является воспалительным, инфекционным заболеванием. На состоявшемся в 1904 г. съезде немецких патологов описанная нозологическая форма со строго определенной клинической и гистологической картиной поражения получила название "лимфогранулематоз".

В современной отечественной литературе этот термин укоренился. В западно-европейской и американской литературе употребляется термин "болезнь Ходжкина". В отечественной литературе гигантские клетки справедливо называются клетками Березовского, или Березовского-Штернберга, или Березовского-Штернберга-Рид, в зарубежной - или клетками Штернберга, или клетками Рид-Штернберга.

По Международной гистологической и цитологической классификации опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани (ВОЗ, №14, 1976), наряду с лимфосаркомой, грибовидным микозом, плазмоцитомой, ретикулосаркомой, неклассифицированными злокачественными лимфомами, эозинофильной гранулемой и мастоцитомой, болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) отнесена в раздел II. Опухоли.

В отечественной литературе лимфогранулематозу посвящены монографии З.В.Манкина (1938), А.Е.Успенского (1958), Ф.В.Курдыбайло (1961; 1971), И.А.Переслегина и Е.М.Фильковой (1975; 1980), Л.П.Симбирцевой и Л.Холсти (1985). Лимфогранулематозу у детей посвящены монографии Г.Л.Володиной и А.Я.Логиновой (1970), Б.А.Колыгина (1983), В.Е.Полякова и соавт. (1993).

ЧВСТОП лимфогранулематоза колеблется от 0,5 до 2,5 на 100000 населения (М.В.Шимкин et al., 1965). Заболеваемость шмфогранулсмадозом в стране по статистическим данным за 1968-1471 п составляет 4017 больных в год (Ю.ИЛорие, М.М.Каверзнева, 19 ") По данным выборочных исследований за 1972-1974 гг. в $i < (Г$ i юказатели заболеваемости лимфогранулематозом колебались «и 0,9 до 3,1 на 100000 городского и сельского населения (М П Хохлова и соавт. 1978). Из общего количества больных ш\к\к)ранулематозом дети составляют от 9% (З.В.Манкин, 1938) и> ЮЕ (Циглер-цит. по А.Е.Успенскому, 1958), в среднем - 15%. В (ППА нес лимфомы, наблюдающиеся у детей до 15 лет, составляют I. < на НКММ населения, что в 3 раза меньше, чем частота лейкозов. Чуть больше половины всех лимфом у детей приходится на ШМф01 ранулематоз(1БJг.Young et al., 1975). До 10-летнего возраста кМ1 свание чаще встречается у мальчиков, соотношение близко к вбо lee старших возрастных группах соотношение мальчиков И |евочек постепенно приближается к единице (S.V.Strom, и Rjppppp01 1970 B.Schnitzeretal., 1973). Наиболее многочисленную и • ii.nus i in ми |якл юшкольники и младшие школьники i I l Миримона и I \ Рассадина, 1960; К.А.Талипов, 1967; и i и 14¹⁰ и ч')

iiii.ii И' , iv4.ni |имф01 ранулематоз описан у id и соавт. (1959) наблюдали i in нелс и. 3 П.Чижова и к геи «болевших на втором месяце

П¹ 1111.in (1946) v N до ей в возрасте от 2 до 5 месяцев l и Winklcheuei (Г'Ni (сообщали о лимфогранулематозе ни н жизни, родившегося от матери 27 лет, и лимфо| ранул с митозом во время беременности и Ю(1С родов Лнмуогранулематоз у ребенка в - ' I п. ii, (цит. по К.А.Москачевой, 1961), И I II Биргср (19 i l га К же К).А.Котиков и Mi ilium ни (П.Чижовой и В.А.Архиреевой,

\ ним и подростков и стен 1вугорбая кривая шболсвасмости первый пш 1ег (M.I.Pierce, 1960 и др.), ни.рои в l' ii Ni (15 ! Поляков 1970 и ip.) Среди больных ни-и чинк' встречаются ими неЖНОЙ, ГраЦИ п.мои копотуний и преимущественно блондины с голубыми гла «ми (Е.Н.Можарова п| \ Поссе, 1936).

Лимфогранулематоз встречается в 3 раза чаще в семьях, где уже были зарегистрированы такие больные, по сравнению с семьями, где их не было. В Японии отмечается меньшая заболеваемость лимфогранулематозом, чем в странах Европы. Негры болеют реже, чем белые (Ю.И.Лорие и М.М.Каверзнева, 1979).

А.Соггеа и G.O'Connor (1971, цит. по Л.П.Симбирцевой и Л.Холсти, 1985) описали три эпидемиологические картины лимфогранулематоза в связи с условиями окружающей среды. Первая картина типична для отсталых стран и связана с плохими социально-экономическими условиями жизни населения: высокая частота возникновения лимфогранулематоза у детей и несколько более низка у молодых взрослых; преобладает неблагоприятный по прогнозу гистологический вариант. Картина третья характерна для экономически развитых стран с высоким уровнем жизни населения: лимфогранулематоз у детей обнаруживается редко, чаще у молодых взрослых, у них же преобладают благоприятные гистологические варианты. Вторая картина занимает промежуточное положение по возрастным особенностям возникновения заболевания и гистологическому варианту. Считают лимфогранулематоз социальным заболеванием - в том смысле, что по уровню заболеваемости, ранней диагностике, объему и охвату населения квалифицированной медицинской помощью, по результатам лечения можно делать вполне серьезные выводы о состоянии экономики изучаемой страны.

Этиология и патогенез. В учении об опухолевом процессе за последние годы произошли коренные изменения (Г.Д.Головин, 1975). В настоящее время установлено, что опухоль развивается не уницентрически, а мультицентрически, при этом множественные точки роста сливаются в один узел.

Ткань, содержащая клетки, способные к злокачественному перерождению, называют опухолевым полем. Размеры опухолевого поля могут быть совсем небольшими (например, могут ограничиваться одним увеличенным лимфатическим узлом или его частью), а могут быть очень большими и занимать весь орган. Если опухоль возникает в системе, например в лимфатической, то опухолевым полем является вся система; или какая-то ее часть.

Опухолевый клон образует не одна клетка опухолевого поля, а несколько клеток из опухолевого поля. Приобретение опухолевых свойств клетками происходит не одновременно, а в соответствии с теорией опухолевой прогрессии стадийно (L.Foulds, 1969).

Опухоль растет и путем стадийной опухолевой трансформации нормальных тканей, попавших в зону опухолевого поля.

Опухолевая трансформация сочетается с опухолевой пролиферацией (ростом "самой из себя") и продолжается до тех пор, пока не будут исчерпаны резервы опухолевого поля. После ною опухоль начинает расти только "сама из себя" путем Опухолевой пролиферации (Д.И.Головин, 1975).

(' и юзиций современных онкологических концепций течение, характер развития и распространение лимфогранулематоза (болезни \ч Лжжина) соответствует системной злокачественной опухоли (Л.П ("имбирцева, 1985), имея в виду, что совокупность всех шений лимфоидных клеток в организме человека и всех (ИМфоидных органов (вилочковой железы, костного мозга, шмфагических узлов, пейеровых бляшек тонкого кишечника, инки, крови) составляет единый "диффузный орган" иммунитета (Р.В.Петров, 1983). Общая масса этого органа достигает

- овременными исследователями лимфогранулематоз и in. i. I. i i и I юкачественная опухоль одного из звеньев IЫ i вероятным макроф^{al}альным происхождением i и

... NI уi и инн п. ми и i I ими-ни я нимфогранулематоза и м м I • .пыч и l1 in i i ИМ егомуляция (J.Plouffe, рая, может резко увеличить

и... .||нп.1\ иол Iсйствиемонкогенныхвирусов ми ИИ* мы ид >| (I П I рунтенко, 1976).

Одни i Ni **ВОЗМОЖНЫХ** кандидатов в трансформирующие

- iii>l1 m. l • i IIIK к)держажий представитель вирусов пир Нштсйна l>app (Н.П.Мазуренко и соавт. НИ < гепина и соавт. 1980, 1981, 1983).

l пи не установлено, играет ли вирус и и темную роль н миологии лимфо-

ip.iiiN | развитие неспецифической иммуносупрессии или шир граниется н организме

... II,КОГО! i и MI | и и ран \ и-M.i in ИМ и СВЯЗИ I \ КС имеющим ся ЦЛЯ пространен ни благоприятным общим фоним в виде иммуносупрессии.

Вполне вероятно, *чю* выраженное снижение I клеточного иммунитета при лимфогранулематозе способствует функциональному "перенапряжению" макрофагального звена в единой

трехзвенной системе "лимфоцитарно-макрофагальной кооперации" (Т-, В-лимфоцитов и макрофагов), а это, в свою очередь, ведет к повышенной антигенной стимуляции макрофагов и может резко увеличить среди них количество клеток, способных под действием онкогенных вирусов подвергнуться опухолевой трансформации.

В последние годы большое значение в распространении опухоли придается трофической функции молодой субпопуляции лимфоцитов (А.Н.Шутко и соавт. 1981).

Известно, что недифференцированные, незрелые лимфоциты выделяют в межклеточную среду особый фермент - концевую дезоксиинуклеотидил-трансферазу (КДТ), которая способствует реутилизации нуклеиновых продуктов распада погибающих клеток и тем самым обеспечивает повышенный уровень нуклеинового обмена в пролиферирующих тканях.

Если в организме уже сформировались клетки опухоли, в частности лимфогранулематоза, растущая опухоль привлекает к себе значительную часть субпопуляции недифференцированных лимфоцитов (J.Fidler, 1980), пользуясь их нутритивно-метаболической поддержкой. При достаточном числе этих лимфоцитов опухоль оказывается в привилегированном положении, развивается в одном регионе и может достигать локально огромных размеров. Однако этот процесс не бесконечен. В связи со значительным увеличением опухолевой массы, с одной стороны, и постепенным уменьшением количества лимфоцитов, с другой стороны, метаболическая поддержка опухоли со стороны лимфоцитов становится недостаточной. При полном отсутствии такой поддержки лимфогранулематозная опухоль начинает метастазировать по лимфатическим и кровеносным сосудам, используя для своего роста трофические резервы новых регионов. Одновременно происходит и отбор метаболически автономных, наименее зависимых от лимфоцитов опухолевых клеток.

Все сказанное согласуется с течением лимфогранулематоза.

Так, у больных лимфогранулематозом без симптомов интоксикации содержание КДТ превышает норму в 2,5-4 раза (А.И.Шутко и соавт. 1982). При лимфогранулематозе имеется выраженная тенденция к росту опухоли *in loco*. При особо злокачественных быстро текущих формах болезни количество лимфоцитов в периферической крови и в пораженной лимфоидной ткани резко снижается, опухолевые массы не достигают больших размеров, но наблюдается выраженная гематогенная диссеминация

'Лимфо1 ранулематоза. Полное истощение фракции КДТ-продуцирующих лимфоцитов приводит к снижению питания МНОГИХ соматических клеток организма, к развитию кахексии. Функциональная напряженность костного мозга постепенно приводит к недопоставке исходного материала лимфоцитов, которые в оделенном количестве должны дифференцироваться, созревать И ВЫПОЛНЯТЬ функции иммунного надзора.

Иким образом, "лимфоцитарно-макрофагальная кооперация" иявляется подорванной с двух сторон: с одной стороны, !и краги постепенно подвергаются опухолевой трансформации | кички Берсзовского-Штенберга-Рид. С другой стороны, в связи В увеличивающейся потребностью опухолевых клеток в П. ч і v ті ши молодых лимфоцитов, сохраняющих свою трофическую функцию, опусительно, а затем и, абсолютно снижается количество Ъх, и ммуннокомпетентных лимфоцитов. Круг замыкается. В крони скапливаются продукты распада тканей и опухоли. Это ии плиц-! пирогснную реакцию: повышение температуры тела и понмшснную ши нивость у больного.

П тгху* к >ни их мобилизуются резервы костного мозга для і niii.m |||.|||кн,1 КДТ продуцирующих лимфоцитов. Даже без ши (Ні|кiii<i + м е н я иолнообразным течением заболевания:

Г.І к- іі уменьшается потливость, происходит

••. пикш м ипс мн 'іі к-ча ІІ(к'кольку резервы костного

ІНП периоды апирексии и относительного

in» и МІ І» in |учия у больного становятся все короче, а

про трпнения опухоли и опухолевая прогрессия нарастают.

iiiiii і "Инин бс і печени, когда исчерпываются все резервы

при пирастнящей чихорадке, потливости и кахексии

ник ігі.iii.iii.iii исход.

Климипт < и гика Іnm(())гранулематоза у детей

и|щ и ниц.пни (увеличения периферических

критически НІ піх..р.і и-и (щ единичных дней

• І»-ори in ге іі при первично юкалиэованных формах с

||<x ГСПСМНЫМ И' | І ПО мерс ГСНОРЯЛИ lainn к хронической

ііііір,!ниш І|хоридкс и ІНМШСІУП.І4 случаях приобретающей

сходство с септической нихорадкой, бывающей гектической и

И шращеННОЙ), ПОПЛИВОСТИ, ПОТери веса (ПО мере генерализации

процесса идиссеминации нарастает кахексия). Очень редко у детей

і іі.ііі.іеі зуд кожи. Постепенно увеличиваются печень и селезенка. В

спущенных случаях можно наблюдать гепатоспленомегалию.

Симптомы интоксикации первоначально могут быть ограничены бледностью кожи лица, синевой под глазами, извитой венозной сетью по краю верхних век, мышечной гипотонией.

До заболевания лимфогранулематозом дети, как правило, переносят 3-4 инфекции, причем преобладают вирусные инфекции, при которых может наблюдаться увеличение периферических лимфатических узлов: корь, ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции (**ОРВИ**) и др.

При естественном течении лимфогранулематоза у детей можно выделить три периода: 1) период начальных проявлений заболевания; 2) период развернутых проявлений; 3) терминальный период. Знание этих периодов облегчает наиболее раннюю диагностику заболевания и обеспечивает адекватное лечение, а значит, и наиболее благоприятный прогноз.

Период начальных проявлений заболевания. Даже в период начальных проявления заболевания клиника лимфогранулематоза у детей весьма пестрая.

У 78% детей заболевание развивается внезапно, среди полного здоровья и соматического благополучия. У 22% заболеванию предшествуют абсолютно неспецифические симптомы, среди которых могут быть резкая бледность кожных покровов, утомляемость и ощущение усталости, кашель, сердцебиение, боли в области сердца, затрудненное глотание твердой пищи, тошнота, рвота без видимой причины, боли в животе, в суставах, в нижних конечностях, головная боль, судороги и эпилептиформные припадки, нарушенный ночной сон.

Наиболее типичным первым проявлением заболевания у детей является аденопатия, причем увеличение лимфатических узлов происходит или среди полного здоровья, исподволь, незаметно, или сразу вслед за приступом лихорадки с повышением температуры, ознобом, потливостью, или одновременно с лихорадкой, повышением температуры, ознобом и потливостью. У детей младшего возраста (до 6-7 лет) общая интоксикация выражена ярче, дети в более короткие сроки становятся вялыми, бледными, плаксивыми, раздражительными или подавленными, замкнутыми, значительно теряют в весе.

Первые проявления лимфогранулематоза у детей в 88% случаев сопряжены с увеличением той или иной группы лимфатических узлов. Первичная периферическая лимфаденопатия бывает изолированной у 91% больных и содружественной у 9%. В

(>8' в случаях первично вовлекаются в процесс лимфатические узлы на шее (слева вдвое чаще, чем справа), в 7% случаев - в надключичных областях, в 3% случаев - в подмышечных областях, и 20% - в средостении, в 2% - в паховых областях.

Пораженные лимфатические узлы в начале заболевания имеют вид небольших опухолей упруго-эластической или мягко-эластической консистенции, совершенно безболезненны при ощупывании, поэтому их увеличение чаще самим ребенком не замечается. Первичное увеличение лимфатических узлов редко напоминает классическое описание конгломератов по А.А. Киселю (1894; 1895) и Т.П.Краснобаеву 1912). Почти у 45% больных отмечается лабильность первично увеличенных лимфатических узлов: в период подъема температуры они увеличиваются, в период нормализации температуры - самопроизвольно уменьшаются. После одномоментного увеличения в течение нескольких месяцев (1-3-6) может быть относительная стабилизация их размеров и лишь затем заметное увеличение, образование конгломератов. Нагноение лимфатических узлов, как правило, не характерно, но может происходить при присоединении вторичной инфекции, что при лимфогранулематозе у детей наблюдается в отношении лимфатических узлов крайне редко, хотя и описано (Н.Б.Хананина, 1953).



Р и с . 23. Кошломмерат лимфатических узлов шейно-надключичной области справа при лимфогранулематозе у мальчика 8 лет.

У 20% детей с лимфогранулематозом процесс первично начинается в лимфатических узлах средостения. При этом у половины из этих больных не бывает никаких симптомов. Увеличение лимфатических узлов средостения у них обнаруживают случайно при диспансеризации с применением флюорографии или рентгенографии грудной клетки. У второй половины может отмечаться кашель, лихорадка, боли за грудиной, в области сердца, затрудненное глотание твердой пищи и т.д. Чаще поводом для рентгенографии грудной клетки бывает подозрение на бронхит или пневмонию из-за лихорадки, озноба, потливости, кашля.

В этот же период, как правило, отмечается увеличение печени, но она редко выступает более, чем на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка, как правило, в этот период не увеличена.

Начальный период наиболее сложен для диагностики лимфогранулематоза у детей.

Период развернутых проявлений. При развернутых проявлениях лимфогранулематоза у детей отмечается выраженное прогрессирование процесса. Периферические лимфатические узлы увеличиваются. При внимательном осмотре ребенка можно отметить неровность контуров шеи, сглаженность ее анатомических ямок. Лимфатические узлы увеличиваются, поражается несколько лимфатических узлов одного региона, образующих единый конгломерат. Однако каждый лимфатический узел можно ощупать отдельно, узлы долго остаются не спаянными между собой и с подлежащими тканями. По выражению А.А.Киселя (1894, 1895) узлы прощупываются "как картошка в мешке". Т.П.Краснобаев (1912) писал, что узлы при лимфогранулематозе у детей эластичные, подвижные, они "прыгают, если их взять в пальцы". В конгломерате пораженные лимфатические узлы различаются по консистенции от эластической до более плотной, иногда бывают даже каменистой плотности. Отмечается некоторая отечность окружающей клетчатки. Кожа над конгломератом лимфатических узлов не изменена, не гиперемирована, не болезненна. Над конгломератом лимфатических узлов можно рассмотреть кожные складки и выемки в виде вертикальных и горизонтальных разграничительных борозд. Всегда отсутствуют местные признаки воспаления, лимфаденита: жар, боль, припухлость, краснота, нарушение функции, флюктуация, плотный болезненный инфильтрат.

При отсутствии своевременного лечения конгломерат лимфатических узлов (чаще на шее) у отдельных больных детей

м» же і достигать очень больших размеров ("чудовищных размеров"
 ПО *.П.Манкину, 1938; "с голову новорожденного" - по
 М П Казанцевой, 1965).



**Р и с . 24. Лимфогранулематоз
 (болезнь Ходжкина) у мальчика
 ич Конгломерат увеличенных
 лимфатических узлов в шейно-
 1и>1нои оОласш справа
 1-м тi. иепольно-серое
 ипамио **кожных покровов.****

Личине опухоли наблюдается истончение
 но чи иі сети как на самой опухоли, так и на
 и и і шп1.1

онлекаются нее новые регионы
 іі пикш іа не превышают
 ним.очага поражения.

им»»

иN и і і, і, і и

ЮН

шмфатических узлов
 кию іПНі и, нищем) іа. Мш истральных

Массивное увеличение лимфатических узлов средостения
 і -I і)і,іі, причиной ра **ВИПІЯ** іак называемого "компрессионного
 І ниарома". В ЭЮМ случае лицо больного становится одутловатым
 и Цианотичным. Ребенка беспокоит частый, **ПОЧП** не прекра-
 шающийся, мучительный кашель без облегчения и отхождения

мокроты, боли за грудиной, одышка, тахикардия, ощущение сердцебиения, для облегчения состояния ребенок принимает вынужденное положение: сидя, нагнувшись вперед, опираясь локтями на колени.

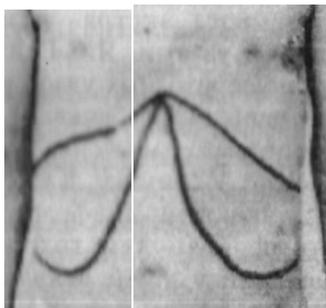
Первичное увеличение мезентериальных или забрюшинных лимфатических узлов вслед за неяркой клиникой многомесячной слабости, недомогания, субфебрилитета, потерей аппетита, снижением веса, может неожиданно выплеснуться острейшим обострением с резкими приступообразными болями в животе, до непереносимости и крика со стороны больного, с высокой температурой, потливостью, головной болью. Наличие такой симптоматики в сочетании с умеренным лейкоцитозом, грапулоцитозом со сдвигом влево, резко ускоренной СОЭ заставляет прибегать к пробной лапаротомии в связи с подозрением внутрибрюшной катастрофы, флегмонозно-гангренозного аппендицита, хотя опытные хирурги хорошо помнят "отрицательный симптом головной боли" СД. Терновского при остром аппендиците у детей. В этом случае червеобразный отросток оказывается, как правило, неизмененным, но выявляются увеличенные забрюшинные, мезентериальные лимфатические узлы, или конгломераты лимфатических узлов в воротах печени или селезенки. Оперативное удаление лимфатических узлов в этом случае быстро купирует болевые и общие симптомы у больного, приводит к нормализации показатели крови, значительному увеличению массы тела. В такой ситуации важно обязательное гистологическое и цитологическое исследование отпечатков удаленных лимфатических узлов для своевременной диагностики лимфогранулематоза и как можно более быстрого начала лечения.

По мере генерализации процесса значительно увеличиваются печень и селезенка. У запущенных больных может наблюдаться гепатоспленомегалия.

Однодневные, не связанные с инфекцией всплески субфебрильной температуры сменяются подъемами температуры до высоких цифр. Лихорадка постепенно приобретает волнообразный характер. Размахи температуры приобретают характер гектической, иногда извращенной лихорадки. Выражена потливость, особенно в ночное время. Она бывает столь значительной, что заставляет ежедневно менять нательное белье.

Дети перестают прибавлять в весе и постепенно начинают терять массу тела. Развивается кахексия. Примерно у 5% больных

и развивается зуд кожи. Наблюдается так называемый неопластический синдром в виде кожной зудящей сыпи [Мигуно-папулезного характера. При сильных расчесах, вторич] ЮМ инфицировании, образовании корочек ее бывает трудно 14 и и, от проявлений чесотки. Иногда наблюдаются пузырьки, Нl поминающие ветрянную оспу.



(уиоличение печени и ип а 10 лет.

И Пl МОl \ i поражаются
 по Иl П.Нl.X (вис
 лимфlпи И in ..шпи ii,i, г. гречаются
 ми и лип п ,i, печени, костного мозга.
 Наl ними, наиболее частыми локали ищиями, описаны
 и казуистические случаи норажения таких органов и тканей у
 u'lcii, которые, как правило, при лимфогранулематозе у них
 поражаются редко.

Так, З.В.Чижова и В.А.Архиреева (1959) описали двух больных лимфогранулематозом в возрасте 3 и 6 месяцев с поражением кожи в виде яркой геморрагической сыпи. И.Р.Куваева (1962) наблюдала специфическое поражение грудины у мальчика 13 лет через 2 месяца после ушиба грудной клетки. В.В.Зеленецкий и И.С.Громова (1962) описали больного 8 лет, у которого на секции был установлен лимфогранулематоз с преимущественным поражением сердца и в меньшей степени селезенки, печени, легких, почек и лимфатических узлов. А.Ф.Суровая (1954) наблюдала у ребенка 13 лет лимфогранулематоз с поражением 12-перстной кишки, что обусловило острую кишечную непроходимость. Поражение поджелудочной железы и абдоминальных лимфатических узлов у ребенка 4 лет описали М.Б.Дубровский и В.Л.Бялик (1935). Клинически распознанное изолированное поражение селезенки у ребенка описано Г.И.Степановой (1961).

Несколько казуистических наблюдений посвящены поражению нервной системы при лимфогранулематозе у детей. Так, И.В.Коновалов и О.А.Хондарьян (1932) наблюдали поражение центральной нервной системы у 7,5-летней девочки в результате сдавления спинного мозга экстра- и интрадуральными лимфогранулематозными узлами. Я.С.Вайнер (1934) описал образование лимфогранулематозных узлов в твердой мозговой оболочке и в телах позвонков у ребенка 10 лет. Мозжечковый синдром при лимфогранулематозе у ребенка 13 лет описали Т.Янева и И.Киров (1958), J.Richard, V.Chevalier, R.Capelle (1961) у девочки 11 лет наблюдали случай геми-диафрагмального паралича, возникшего при лимфогранулематозе, хотя чаще всего диафрагмальные параличи у детей являются осложнениями дифтерии и полиомиелита.

Н.А.Бузни и З.П.Филатов (1932) наблюдали ребенка в возрасте полутора лет с лимфогранулематозным процессом в глазнице и конъюнктиве.

Необычные гематологические проявления при лимфогранулематозе у детей иллюстрируют следующие три наблюдения. М.А.Скворцов и М.Н.Казанцева (1929) у больной в возрасте 8 лет выявили редкую комбинацию двух болезненных форм: лимфогранулематоза и миелоидной лейкемии, из которых каждая была выражена очень отчетливо и ярко. Редкий случай лейкомоидной (эозинофильной) реакции при лимфогранулематозе у мальчика 9,5 лет описала Н.А.Балакина (1958). А.М.Абезгауз и

Э.А.Антипина (1964) наблюдали исключительно редкую комбинацию лимфогранулематоза и гемофилии "А" у мальчика 7 лет. Интересно, что оба заболевания развивались независимо друг от друга и не влияли друг на друга в смысле увеличения склонности к кровоточивости или проявления каких-либо клинических особенностей лимфогранулематоза.

Таким образом, у детей имеет место самая необычная локализация лимфогранулематоза, маскирующая истинный характер патологического процесса и чрезвычайно осложняющая его правильную трактовку.

Особенностью детей, больных лимфогранулематозом, является весьма удовлетворительное самочувствие. Даже при выраженной генерализации и диссеминации процесса, при наличии кахексии дети предпочитают находиться на ногах. Все это создает предпосылки к запаздывающей диагностике заболевания в период ранних проявлений, маскирует иногда весьма грозный прогноз при развернутых проявлениях заболевания и диссеминации процесса. Даже в среде детских онкологов и гематологов можно встретить оплошки "облегченного" отношения к детям с лимфогранулематозом, хотя этот контингент больных как раз особенно нуждается в пристальном внимании и выхаживании врача в силу значительно пониженного иммунитета и большой частоты у них перекрестных инерекций, способных перечеркнуть многотрудные УСИЛИЯ на лечение основного процесса.

Терминальный период заболевания. Переход из периода выраженных проявлений заболевания в терминальный может быть ПОНЕ НС «а мет сн. Однако этот период характеризуется развитием высокого гемпа похудания вплоть до кахексии, выраженной ми i. t m и, и и резкой пепельно-серой бледностью или ри'нни | мо ко* них покровов и склер, постоянной высокой ИЧ I | ими рв i IVIII температуры, агрессивным рн пр.. I |ми ни. м опухоли ПО шмфвтичесКОЙ системе, а также НК и ИМ | ПОМ МСПИ Газирования ни контакту (улавливается, например при рентгенографии грудной клетки) и гематогенным путем i массивным увеличением и уплотнением селезёнки и печени I

I ри кардинальных признака говорят о том, что дело зашло < 11 ш ком далеко. У больного отмечается кахексия, появляется резкая МИЯ, И ребенок впервые ощущает такую слабость, которая [нляет его без указаний врача и без совета родителей абсолютно

самостоятельно и добровольно впервые за многие месяцы болезни соблюдать постельный режим. Следует помнить, что если ребенок, больной лимфогранулематозом, стал самостоятельно соблюдать постельный режим, это грозный и прогностически очень неблагоприятный симптом. Продолжительность терминального периода при естественном течении заболевания редко превышала 7-10 дней.

Таким образом, естественное течение лимфогранулематоза характеризуется четко очерченными периодами, отражающими определенные качественные изменения в каждый из них.

Для нас совершенно ясно, что появление лихорадки, потливости, слабости, недомогания, болевого синдрома, заметного на глаз увеличения лимфатических узлов является сигналом окончания локальной стадии процесса. Локализованному лимфогранулематозу у детей, по всей вероятности, присущ довольно длительный клинически немой период, в течение которого ни один даже самый опытный врач не в состоянии заподозрить, что в организме ребенка уже включились и действуют механизмы опухолевой трансформации. Тем пристальнее должно быть внимание врача к локальной лимфаденопатии, не имеющей черт лимфаденита.

Клиническая классификация лимфогранулематоза. Принята в 1971 г. в городе Анн-Арбор (США, штат Мичиган). В ее основу положен масштаб поражения лимфатической системы (P.P. Carbone et al., 1971). По сравнению с классификацией, принятой в г. Рай (США, штат Нью-Йорк) в 1965 г., уточнены общие симптомы, оценка поражения отдельных органов (экстранодальных поражений), введены понятия "клиническая стадия" и "патоморфологическая стадия".

CS I или KC I - первая клиническая стадия, локализованная. К ней относят поражение единичной области (региона) лимфатических узлов (I) или единичного вне лимфатического участка (I_E) вне лимфатических структур.

К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, тимус (вилочковую железу), кольцо Вальдейера (Пирогова), аппендикс и цейеровы бляшки.

CS II или KC II - распространенная, вторая клиническая стадия. К ней относят поражение 2 или более областей (регионов) лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или локализованное поражение внемлимфатического органа или участка и одного

или более регионов (областей) лимфатических узлов с той же стороны диафрагмы (I_E). Необязательной рекомендацией является указание числа пораженных областей лимфатических узлов (например, II).

CS III или KC III - третья, генерализованная клиническая стадия. Поражение лимфатических узлов регистрируется по обе стороны диафрагмы и может также сопровождаться локализованным поражением внемлимфатического органа или смежного участка (PI_E), или поражением селезенки (PI_S), или тем и другим (III_n).

CSIV или KC IV - четвертая, диссеминированная клиническая стадия. К ней относят диффузное или диссеминированное поражение одного или более внемлимфатических органов со связанным или без связанного с этим увеличением лимфатических узлов. 1\4отивированное основание для отнесения больного к IV стадии устанавливается очертанием очага поражения символами. Гистологически подтвержденное поражение печени или костного мозга - всегда стадия IV. Трепанобиопсия костного мозга должна выполняться вне клинического или радиографического поражения кости.

Клиническая стадия устанавливается ко времени первых проявлений заболевания или перед назначением определенной программы лечения.

По отсутствию или наличию симптомов интоксикации или так называемых "общих симптомов" выделяют подстадии А и Б. Общими симптомами ЯВЛЯДУТСЯ значительная потеря массы тела (до 10% и более) в течение 6 месяцев перед поступлением в больницу; необъяснимая лихорадка с температурой свыше 38°C (короткое лихорадочное заболевание, связанное с известной инфекцией, не должно квалифицироваться как подстадия Б); про ИВНЫЕ ночные поты, заставляющие менять нательное белье. (>и - >шик in MI n омон оценивается как подстадия А; наличие хотя бы одного и I грел общих симптомов квалифицируется как подстадия Б. Один II КОЖИ не Ю ижеИ более квалифицироваться как общий симптом по u i i [ии 1>

Сочетание надаиафрш мальных и пешдиафрагмальных очагов поражений является принципиальным критерием генерализации процесса. В связи с этим при лимфогранулематозе у детей имеет значение диагностика поражений отдельных органов И тканей ниже диафрагмы. Длительное наличие очага в шейной области без клинически выраженного увеличения селезенки может

дезориентировать врача в сторону недооценки стадии. Наличие увеличенной селезенки и гиперплазированных лимфатических узлов в брюшной полости или в забрюшинном пространстве не всегда тождественно их специфическому поражению.

В 1969 г. Eli Glatstein с соавторами ввели в практику у взрослых больных лимфогранулематозом операцию "экстагортивную лапаротомию со спленэктомией". Это "чревосечение с целенаправленным поиском и спленэктомией" стали проводить в качестве финального диагностического этапа для выявления и уточнения наличия очагов лимфогранулематоза ниже диафрагмы с помощью лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, спленэктомии и множественных биопсий как лимфатических узлов, так и отдельных органов.

Несколько позднее, эксплоративную лапаротомию со спленэктомией стали одномоментно сочетать с оофоропексией (овариопексией) - перемещением яичников у лиц женского пола из зоны облучения для предотвращения постлучевой кастрации.



Р и с . 26. Схема оофоропексии (овариопексии). Левый яичник заведен за матку и фиксирован к ней, правый яичник мобилизован и фиксирован в правом боковом канале.
(Рисунок Л.В.Валентей)



Р и с. 27. Обзорная рентгенограмма таза. Фиксированный в левом боковом канале яичник отмечен клипсами.

Применение эксплоративной лапаротомии со спленэктомией, биопсией правой и левой долей печени, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов узаконило понятие "клиническая стадия" и "патоморфологическая стадия: CS или KC и PS или ПС. Гистологически подтвержденное поражение органов и тканей стали обозначать следующими символами: N(+) - внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы, H (+) - печень, S (+) - селезенка, L (+) - легкие, M (+) - костный мозг, P (i) - плевра, O (+) - кости, D (+) - кожа.

Примеры классифицирования по стадиям.

Множественные ОЧВИ в легочной ткани, ограниченные "ниш нолей и in Прикорневым распространением процесса, связанным с аденопативной порог легкого с соответствующей стороны, должны классифицироваться как локализованное внелимфатическое заболевание. < ДНОСТОРОННИЙ плевральный выпот с легочным поражением или без него, НО С аденопатией ворот легкого должен учитываться как локализованное внелимфатическое заболевание.

CS (KC) IA -> PS (ПС) I S ^ . ^ M U подразумевает клиническую I стадию, отсутствие общих симптомов, пато-

мороологическую I стадию, непораженную селезенку после спленэктомии, отрицательный результат биопсии дополнительного лимфатического узла, печени, костного мозга.

CS (KC) П,А •» PS (ПС) 1H_{a(+),K(+),H(+),M(+)}, обозначает клиническую стадию II без общих симптомов, поражение трех областей лимфатических узлов выше диафрагмы, патоморфологическую III стадию с поражением селезенки, абдоминальных лимфатических узлов, но без поражения печени и костного мозга.

CS (KC) ШВ -* PS (ПС) IV_м указывает на клиническую стадию III, наличие общих симптомов, на патоморфологическую стадию IV в связи с положительным результатом биопсии печени (выявлено специфическое поражение печени), результат костномозговой биопсии отрицательный, поражение селезенки отсутствует.

CS (KC) IVB_{L(+),H(+)} •» PS (ПС) IV_{H(+),M,-}, подразумевает клиническую IV стадию с общими симптомами, грубыми проявлениями поражения легких и печени и патоморфологическую IV стадию (в связи с положительным результатом биопсии печени, результат костномозговой трепанобиопсии отрицательный).

Целью операции являлось уточнение патоморфологической стадии процесса для последующего проведения адекватной и радикальной комплексной программной терапии.

— В настоящее время с диагностической целью экспираторивная лапаротомия со склепэктомией детям не проводится. В связи с этим изощренные тонкости классификации Анн-Арбор потеряли свою клиническую и прогностическую значимость.

Вполне можно согласиться с Н.А.Сусулевой (1997), которая приводит простые, но клинически значимые ориентиры стадий лимфогранулематоза у детей.

I стадия - поражение одной или двух смежных групп лимфатических узлов.

II стадия - поражение более 2 смежных или несмежных групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы.

III стадия - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы. При этом селезенка рассматривается как лимфатический узел.

IV стадия - вовлечение в процесс органов.

По существу это возврат к классификации Рай (1965) со всеми ее минусами. Главный из них заключается в том, что увеличение селезенки еще не значит ее поражение опухолевым процессом. В связи с этим разграничение II и III клинической стадий остается весьма условным и проблематичным.

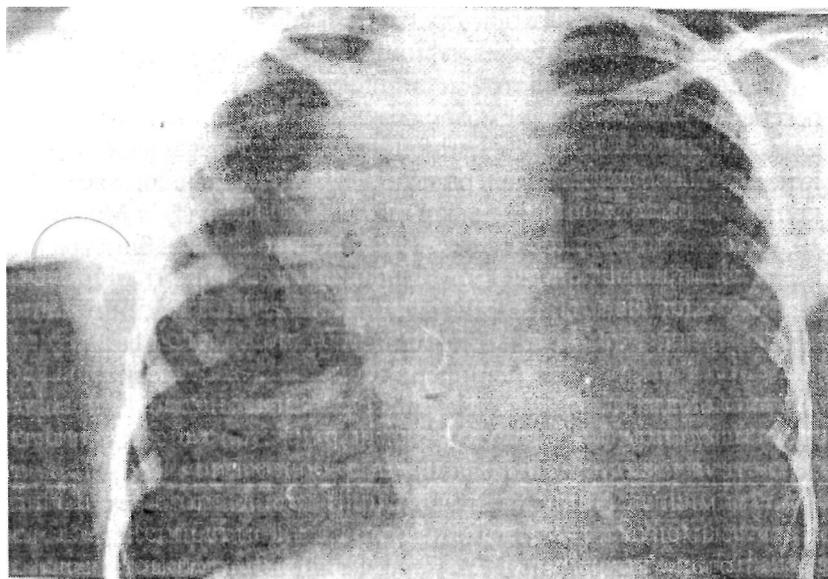
Диагностика.

В *анализе периферической крови (гемограмме)* при лимфогранулематозе у детей отмечается абсолютный нейтрофилез со сдвигом влево, умеренная оэзинофилия, лимфоцитопения, увеличенная СОЭ. Количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть нормальным, пониженным (чаще) и повышенным (реже). Выраженная нормохромная анемия развивается только в период кахексии (В.Е.Поляков, 1970; И.Г.Васильева и соавт., 1977). В запущенных случаях у единичных больных бывают признаки аутоиммунной гемолитической анемии (слабость, утомляемость, сонливость или возбудимость, желтуха или бледность кожи, желтушность склер, увеличение печени и селезенки, нормоцитарная нормохромная анемия с эритроцитопенией и гемоглобинопенией, ретикулоцитоз, полихроматофилия, тельца Жолли, небольшое количество нормобластов в периферической крови, гиперрегенераторный костный мозг с резким раздражением эритронобластического ростка и снижением эритро-миелобластического отношения, положительная реакция Кумбса, сохраняющаяся и вне криза, как с эритроцитами, так и с тромбоцитами) (Е.Н.Мосягина, 1959; А.И.Евдокимова и соавт., 1977; И.Н.Потапова-Виноградова и соавт., 1977).

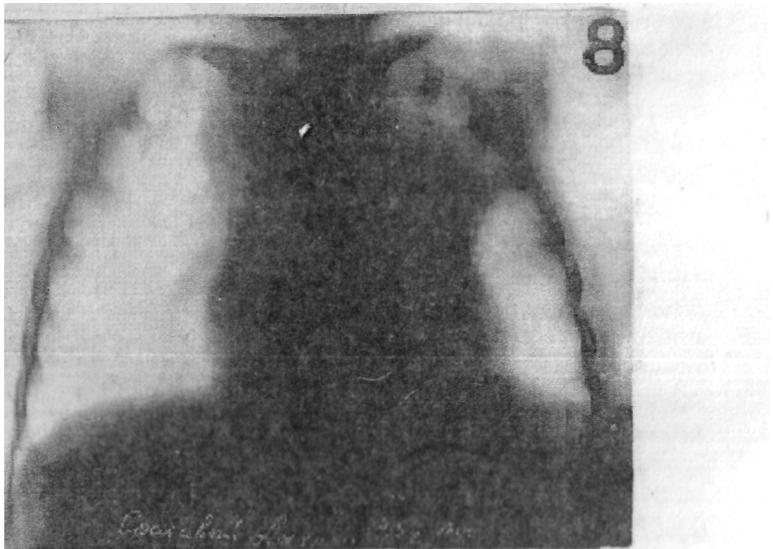
Рентгенограмма грудной клетки в двух проекциях у 20% детей фиксирует увеличение медиастинальных лимфатических узлов без увеличения периферических лимфатических узлов. < > мечая расширение тени средостения, симптом "дымящей заводской грубы", СИМПТОМ "кулис" (из-за полицикличности контуров лимфатических узлов), иногда ползучая тень на легкое и плевру, иногда округлые ИНИ В кчкихСГ.Д.Миримоваисоавт., 1968 и др.). Лимфогранулематоз поражает переднее средостение или среднее средостение (И.А.1 ереспей ин, 1976) Роль томографии в сомнительных случаях подчеркивактг Б.И.Брюм и К.А.Москачсва, 1959; Г.Ф.Булычева и АД.Вайсберг, 1964; А.Я.Логина, 1967; Т.Д.Миримова и соавт., 1968, 1977; Г.Л.Мацко и соавт., 1976; В.Е.Поляков и соавт., 1982; Н.Grossman et al., 1970; В.Kolygin et al., 1976).

Ранней диагностике заболевания помогает пункция (иногда многократная) увеличенного лимфатического узла с последующим цитологическим исследованием мазка. Выявляются предшественники лимфоцитов - пролимфоциты, клеточный полиморфизм, эозинофилия, гигантские многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга и их лакунарные формы. У детей часто отмечаются предшественники типичных клеток Березовского-Штернберга-Рид - клетки Ходжкина (В.Е.Поляков и Е.В.Заболотная, 1968; В.П.Красовская, 1974; В.Д.Дроздова, 1977 и др.).

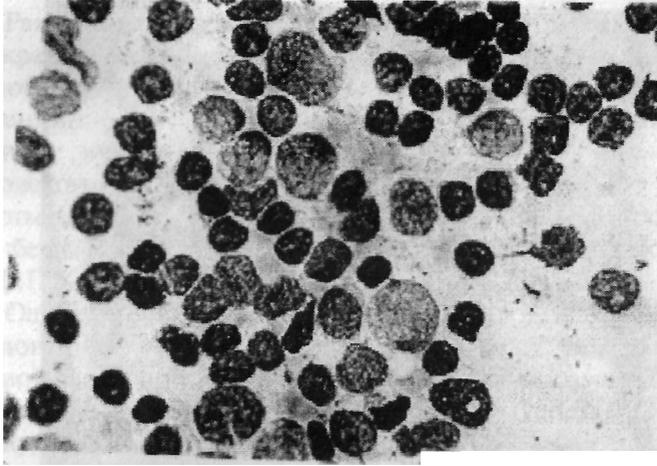
Ошибочная терапия (без цитологического и гистологического исследования лимфатических узлов) по поводу "лимфаденита" антибиотиками, противотуберкулезными препаратами затягивает диагностику и в конечном итоге не имеет успеха. Тепловые процедуры и физиотерапия наносят вред и ускоряют рост опухоли и генерализацию процесса.



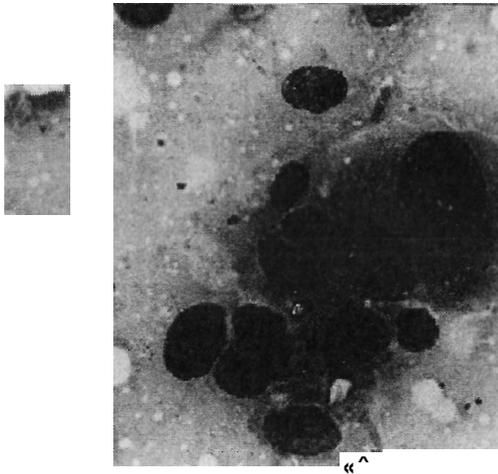
Р и с . 28. Лимфогранулематоз. Поражение всех групп лимфатических узлов средостения. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.



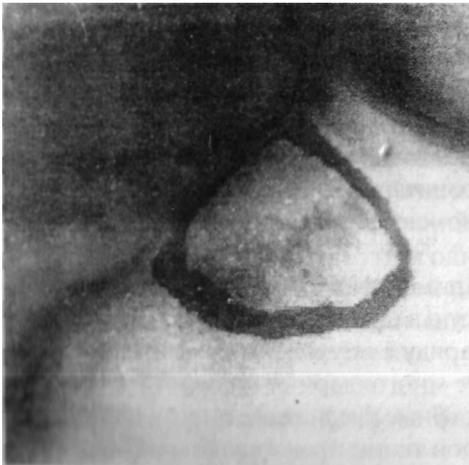
Р и с . 29. Лимфогранулематоз у мальчика 5 лет. Рентгенограмма и томограмма грудной клетки в прямой проекции. Значительное расширение тени средостения, особенно влево, за счет увеличения лимфатических узлов средостения. Увеличенные лимфатические узлы слева не имеют четких контуров. Тени тяжистого характера распространяются в легочную паренхиму



Р и с . 30. Цитологический состав лимфатического узла при лимфогранулематозе. Среди лимфоидных клеток ретикулярные клетки различной степени зрелости. Окраска по Романовскому-Гимза. Увеличение 960 х.



Р и с . 31. Пунктат лимфатического узла при лимфогранулематозе. Двухядерная гигантская клетка Березовского-Штернберга-Рид. Окраска по Романовскому-Гимза. Увеличение 960 х.



-h>...

Р И С, 32. Звчип **ЧИТЬК** лимфатических узлов справ,! (кош ломор.и оMi'p'iri!) при лим(())1 ранулвматозе у девочки 11 лет. Под ооздойстит.'м г#ПЛО\$Ы> процедур и тирания денатурата узлы стали плотными, бугристыми, п,і мжи появились кровоизлияния и пигментации.

Исследование больного ребенка при подозрении у него лимфогранулематоза преследует две задачи: 1) гистологическое подтверждение диагноза, т.к. только морфологическое обнаружение гранулемы с наличием специфических гигантских многоядерных клеток Березовского-Рид-Штернберга позволяет точно установить диагноз лимфогранулематоз; 2) выявить все очаги поражения, т.е. уточнить стадию заболевания.

Морфологическая классификация. Современная морфологическая классификация лимфогранулематоза была предложена в 1963 г. R.Lukes, затем несколько упрощена им после обсуждения в 1965 г. на конгрессе в г. Ри (Франция), принята в качестве международной морфологической классификации в 1965 г. в г. Рай (США, штат Нью-Йорк), опубликована в 1966 г. R.Lukes совместно с J.Butler и E.Nicks в печати и одобрена для практического применения в 1971 г. в г. Анн-Арбор (США, штат Мичиган). Различает четыре гистологических варианта: лимфоцитарное преобладание (LP или ЛП); 2) нодулярный (узловатый) склероз (NS или НС/УС); 3) смешанно-клеточный (МС или СК); 4) лимфоцитарное подавление (истощение) (LD или ЛИ): а) по типу диффузного фиброза, б) по так называемому "ретикулярному" типу. Согласно нашим исследованиям (Н.Н.Покровская и В.Е.Поляков, 1985), частота этих вариантов у детей следующая: лимфоцитарное преобладание -14%, нодулярный склероз -19%, смешанно-клеточный вариант - 61%, лимфоцитарное истощение - 6%.

Для морфологии лимфогранулематоза характерно полное или частичное стирание рисунка строения лимфатического узла, пестрая клеточная картина. Наряду с опухолевыми клетками, за которые признаются гигантские многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга и их одноядерные предшественники - клетки Ходжкина, в лимфогранулематозной ткани представлены различной степени зрелости лимфоидные элементы, плазматические клети, эозинофилы и нейтрофилы, гистиоциты. В большей или меньшей степени представлены очаги некроза, явления фиброза. В лимфатических узлах одного региона, а тем более разных регионов клеточный состав и степень фиброза и склероза могут быть различными.

Диагноз каждого из вариантов устанавливается только при выявлении типичных "диагностических" клеток Березовского-Рид-Штернберга, для которых характерны большие размеры, наличие двух овальных или округлых ядер с небольшой выемкой с одной

и т сторон. Ядра располагаются рядом, симметрично. Создается впечатление, что одно ядро является зеркальным отображением другого. В ядрах хроматин нежный, располагается равномерно. Представленное в ядре клетки ядрышко имеет четкие контуры и рунные по отношению ко всему ядру размеры, склонность к окраске кислыми красками - эозинофилию. Вокруг ядра видна зона просветления. Цитоплазма широкая и светлая. Клетки Ходжкина, Ю' горых может быть достаточно много в лимфогранулематозной и кани, являются также крупными, но одноядерными клетками. Им присущи все признаки, описанные для клеток Березовского-Штернберга-Рид, за исключением "многоядерности". Обнаружение ГОЛЬКО клеток Ходжкина не дает прав устанавливать диагноз лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина).

Лимфоцитарное преобладание.

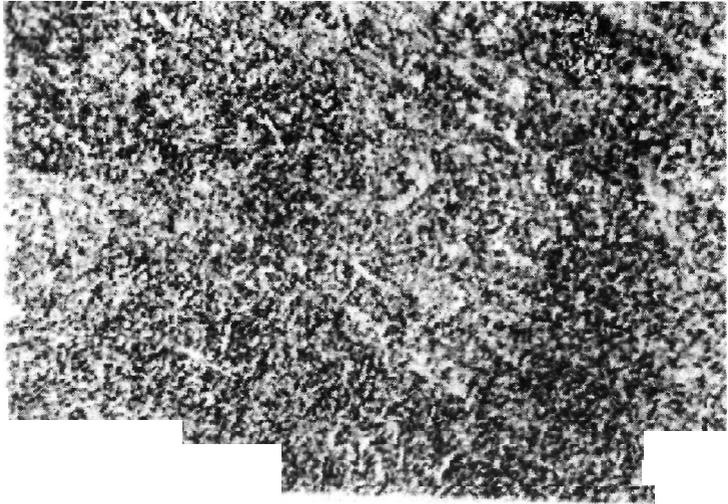
Отмечается очаговая или диффузная пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, полностью или частично стирающая рисунок строения лимфатического узла. Гистиоциты или рассеяны

И лимфоцитов, или образуют массивные пласты. Гистиоциты имеют большую эозинофильную цитоплазму и маленькое правильной формы ядро. Их часто называют эпителиоидными КВМИ или эпителиоидными гистиоцитами. Среди гистиоцитов встречаются двулопастные и двуядерные клетки. Эозинофилы и плазматические клетки единичные. Очаги некроза и склероза не выявляются. Часто встречаются клетки Ходжкина с крупным, явно перекрученным и перетянутым одним ядром, скудной неинвазивной или слабо эозинофильной цитоплазмой. Типичные in Березовского-Рид-Штернберга единичные. Их выявляют, при

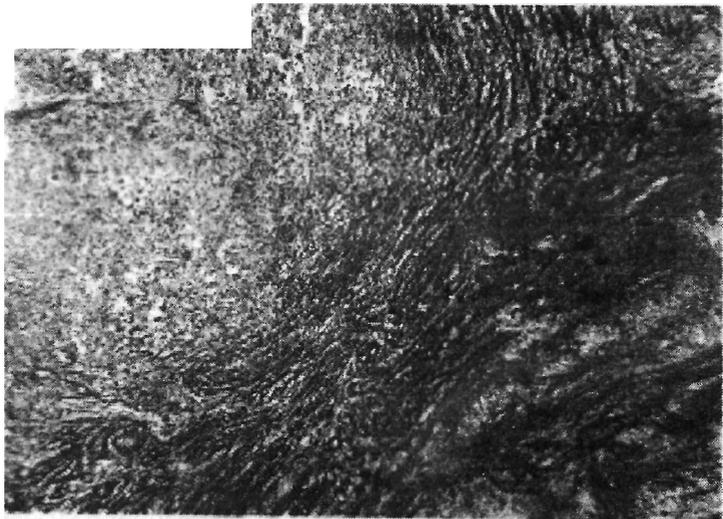
мюгда целую серию срезов.
ipm.iii склероз.

неновый фиброз. Волокна коллагена делят глой формы узелки (нодулы). Капсула и трована, утолщена, обычно связана ш I la ряду с типичными клетками гречаются так называемые липе, они имеют много

КИХ ЯДЦр ИЛИ 0 ipo с одним четким ЯДРЫШКОМ. При фиксации и И)", растворе формалина цитоплазма клеток подвергается пришиванию и создает вокруг клетки свободное от клеточных элементов пространство, о "лакуну". Лакунарные клетки располагаются в центре узелков группами.



Р и с . 33. Лимфогранулематоз, лимфоцитарное преобладание. Стертый рисунок ткани лимфатического узла. Различаются лимфоидные и ретикулярные клетки. Увеличение 180 х. Окраска гематоксилин-эозином.

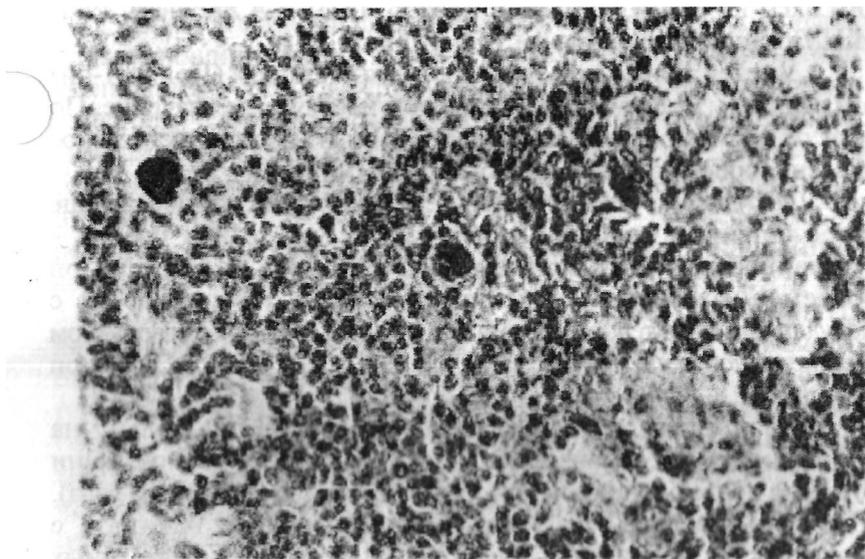


Р и с . 34. Лимфогранулематоз, нодулярный склероз. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 90 х.

Лакунарные клетки настолько типичны для этого морфологического варианта, что морфологи различают клеточную, микроскопическую и видимую на глаз фазы склероза. В центре лимфоидных узелков могут быть участки некроза, нейтрофилы.

Смешанно-клеточный вариант.

Выражен клеточный полиморфизм. Ткань лимфогранулемы включает лимфоидные элементы различной степени зрелости, большое количество эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов, клеток Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга. Среди фибробластов много атипичных, крупных, с большим, несколько полиморфным ядром. Среди клеток Березовского-Рид-Штернберга также встречаются клетки, отличающиеся гигантскими размерами, полиморфизмом, большим количеством ядер. Общий рисунок лимфатического узла стерт, нормальные структуры лимфатического узла разрушены.



Р и с . 35. Лимфогранулематоз, смешанно-клеточный вариант.
Гиперплазия лимфоидных и ретикулярных клеток. Клетки
Березовского-Штернберга-Рид (некоторые в состоянии дистрофии).
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400 х.

Лимфопитарное истощение.

При истощении лимфоцитов или их подавлении опухолью различают два подтипа: диффузный склероз и так называемый "ретикулярный" тип. При обоих из них в ткани лимфатического узла резко уменьшено количество лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов; рисунок узла стерт, имеются участки некрозов; коллагенового фиброза нет. При диффузном склерозе отмечаются разрастания беспорядочно располагающихся грубых тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением на отдельных участках аморфных белковых масс. Отмечаются скопления клеток Ходжкина, Березовского-Рид-Штернберга и фибробластов. При так называемом "ретикулярном" типе преобладают пласты из клеток Ходжкина и резко полиморфных клеток Березовского-Рид-Штернберга.

В настоящее время все больше исследователей (в том числе R.Lukes) приходит к выводу, что четыре последовательные варианта - это гистологические стадии единого морфологического процесса (R.Lukes, 1971; Н.А.Краевский и соавт., 1971; А.А.Ярошева, 1971; И.Н.Потапова-Виноградова, 1975 и др.).

У детей только при локализованных стадиях (I-ой и II-ой) эти варианты имеют определенное прогностическое значение. По мере генерализации процесса (стадии III и IV) их прогностическое значение нивелируется (БАКолыгин, 1978).

Интересно, что в странах американского континента чаще встречается нодулярный склероз, а в Европе и в России - смешанно-клеточный вариант (D.C.Norris et al., 1975 и др.). При современных методах лечения результаты терапии детей с нодулярным характером склероза и смешанно-клеточным вариантом оказались почти идентичными (D.C.Norris et al., 1975; S.S.Donaldson et al, 1976).

Итак, диагноз лимфогранулематоза ставится только на основании морфологического исследования пораженной ткани (обычно после биопсии периферического лимфатического узла). Морфологическое исследование целесообразно начинать с цитологического, как наиболее доступного даже в амбулаторных условиях, позволяющего в день его проведения произвести дифференциально-диагностический анализ и разграничить лимфогранулематоз, неспецифические и хронические лимфадениты, туберкулез, инфекционный мононуклеоз, фелиноз, токсоплазмоз, саркоидоз, метастазы опухолей, лейкозы, лимфосаркому, Х-

гистиоцитоз и другие заболевания. Независимо от результатов цитологического исследования при подозрении у больного ребенка лимфогранулематоза необходимо произвести биопсию лимфатического узла. Подлежат удалению наиболее ранние по срокам увеличения лимфатические узлы. Важно не нарушить капсулу удаляемого узла. При отсутствии противопоказаний, связанных с состоянием больного, длительностью общего обезболивания, техническими трудностями хирурга лучше удалить целый конгломерат увеличенных лимфатических узлов, что в некоторых случаях позволяет избежать вынужденной повторной биопсии. При увеличении сразу нескольких групп лимфатических узлов биопсию лимфатических узлов в области шеи и шейно-надключичных областей желательнее предпочесть биопсии подмышечных и паховых лимфатических узлов, т.к. в последних двух группах лимфатических узлов воспалительные изменения наблюдаются относительно чаще, чем в других группах лимфатических узлов.

При локализации процесса в средостении, брюшной полости или забрюшинном пространстве и отсутствии одновременного «увеличения у ребенка периферических лимфатических узлов, с диагностической целью для получения ткани опухоли или лимфатических узлов для гистологического исследования показаны торакотомия или лапаротомия. При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству возможно проведение под рентгенологическим контролем трансторакальной пункции с аспирацией опухолевого материала.

Показатели "биологической активности" процесса. При лимфогранулематозе происходят значительные сдвиги в белковом обмене. Они проявляются параллельно распространению, генерализации процесса и, как правило, обгоняют клиническую симптоматику в виде развития общих симптомов. В разных клиниках апробированы и применяются разные показатели биологической активности: увеличение СОЭ, лейкоцитоз, НСЙтрофильный гранулоцитоз, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов, относительное и абсолютное снижение лимфоцитов, высокое увеличение эозинофилов, повышение щелочной фосфатазы нейтрофилов, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, повышенное содержание альфа-2-глобулина, гамма-глобулина, фибриногена, С-реактивного протеина, сиаловых кислот, суммарных серомукоидов, фракций альфа-2-глобулина (гаптоглобина и церулоплазмينا), щелочной

фосфатазы, уменьшенное содержание сывороточного железа (Н.Ф.Васьгова, Ю.И.Лорие, 1973; Б.С.Аникин, 1975; Т.Н.Фокина, 1980; F.Teillet, M.Boiron, J.Bernard, 1971 и др.).

Показатели биологической активности при лимфогранулематозе у детей апробировали Л.А.Дурнов и соавт. (1979); В.Е.Поляков и соавт., (1979); С.Х.Кобиков (1980); Б.А.Колыгин (1983).

В отделении детской гематологии НИИ ДОГ РОНЦ используют следующие 5 показателей: 1) СОЭ свыше 30 мм/час; 2) гаптоглобин свыше 1,5 г/л; 3) церулоплазмин свыше 185 ед/л; 4) альфа-2-глобулин свыше 10,0 г/л; 5) фибриноген свыше 4,0 г/л.

Увеличение 2 и более из 5 показателей оценивается подстадией "б", отсутствие увеличения показателей оценивается подстадией "а" (В.Е.Поляков и соавт., 1979, 1980, 1985).

Лабораторные показатели биологической активности обычно сочетаются с общими симптомами болезни (Б - наличие, А - отсутствие), но как правило, предшествуют им и являются более ранними признаками активности процесса. Таким образом, каждую стадию болезни можно разделить не на четыре, а на три подгруппы: Аа, Аб, Бб. Комбинация Ба практически не встречается.

Уточнение стадии заболевания.

Уточнение стадии заболевания - это комплекс диагностических мероприятий, с помощью которых определяется масштаб поражения лимфатической системы и выявляются скрытые очаги поражения. Это очень важный момент, т.к. от него во многом зависит адекватность и радикальность лечебных мероприятий.

Наш опыт позволяет рекомендовать для этой цели комплексное обследование, включающее ультразвуковую томографию органов брюшной полости (сонографию), позитивную сцинтиграфию с использованием цитрата-галлия-67, компьютерную томографию брюшной полости, сканирование костной системы с помощью пирофосфата, меченного ^{Тс}.

Для оценки состояния костного мозга, вовлечения его в патологический процесс необходимы костномозговая пункция, трепанобиопсия костного мозга, хотя вовлечение его в процесс редко превышает от 2% до 5% наблюдений (М.А.Асатурян, Л.П.Симбирцева, 1985). При лимфогранулематозе клетки Березовского-Рид-Штернберга в костном мозге находят крайне редко (Л.Э.Ярустовская и Н.С.Турбина, 1966; М.ГАбрамов и соавт.,

1973; R.V.Weiss et al., 1975). Поражение костного мозга при лимфогранулематозе у детей описано нами (В.Е.Поляков, 1970; В.Е.Поляков и соавт., 1985).

При обследовании детей, больных лимфогранулематозом, по клиническим показаниям может возникнуть необходимость специального обследования любого органа и ткани. Однако наиболее частые локализации поражения мы уже перечислили. К ним относятся лимфатические узлы, селезенка, легкие, плевра, печень, костный мозг, кости.

Ранее финальным диагностическим мероприятием при I-III стадиях лимфогранулематоза у детей была диагностическая лапаротомия со спленэктомией, биопсией внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, правой и левой долей печени, одномоментной оофоропексией (овариопексией) у девочек. Ее диагностическое значение было велико, т.к. после ее проведения у 34,1% (126 из 370) больных детей, т.е. более, чем у 1/3, последовало изменение стадии заболевания, специфическое лимфогранулематозное поражение селезенки было выявлено у 46,5% (172 из 370), печени - у 5,9% (22 из 370) (Л.А.Махонова и соавт., 1983). Важно отметить, что у детей в возрасте до 5 лет клинически дгемое лимфогранулематозное поражение селезенки выявлялось еще чаще - более, чем у 5,0% детей (Н.Н.Покровская, В.Е.Поляков, 1985).

Однако накопленный опыт других исследователей (И.Н.Потапова-Виноградова, 1977; W.Walker, 1976; D.Huhn, 1977; E.Rolfo et al., 1977; H.Kaplan, 1980; V.De Vita, 1982) и опыт отделения лимфом НИИ ДОГ РОНЦ (Д.О.Байзакова, 1985) показывает, что несмотря на высокую информативность операции, показания к ней должны быть максимально сужены и индивидуализированы. Основная опасность ее - высокая ПОДВержеННОСТЬ СПЛеНЭКТОМИРОВАННЫХ детей с лимфогранулематозом инфекционным заболеваниям, острое катастрофическое течение этих заболеваний с высоким процентом летального исхода. Некоторые больные могут погибнуть от инфекционных заболеваний не только в ближайшие сроки (2-3 года), но и через 10 и более лет после спленэктомии (R.Desser, J.Ultmann, 1974). Описана септицемия при пневмококковой, менингококковой инфекции и даже при заражении простейшими (J.Fitzpatrick et al., 1968; L.Ramsay et al., 1973), а также катастрофическое молниеносное течение с летальным исходом

ОРЗ, пневмонии, ветряной оспы, herpes zoster, вирусного гепатита, гнойного менингита (Л.А.Махонова и соавт., 1983). В связи с этим многие центры не рекомендуют выполнять диагностическую лапаротомию со спленэктомией у детей при лимфогранулематозе и полностью отказались от нее (М.А.Асатурян, Д.П.Симбирцева, 1985).

Н.А.Сусулева (1997) сообщает, что в последние годы от диагностической лапаротомии со склепэктомии у детей отказались, и эта операция выполняется лишь по строгим показаниям у отдельных больных (при проявлениях гиперспленизма, при поражении селезенки и отсутствии поражения периферических лимфатических узлов).

Наряду со стадией заболевания для выбора лечебной тактики принимаются во внимание неблагоприятные факторы прогноза.

Н.А.Сусулева (1997) приводит следующие неблагоприятные факторы прогноза:

- 1) препубертатный и пубертатный возраст больного;
- 2) гистологический вариант "лимфоидное истощение";
- 3) массивность поражения:

а) размеры периферических лимфатических узлов более 5 см в диаметре;

б) поражение более 5 зон лимфатических узлов;

в) увеличение средостения более 1/3 наибольшего диаметра грудной клетки;

г) СОЭ более 50 мм/час.

При этом определяют 3 группы риска:

I группа риска - больные с **I-II** Аа и Аб стадиями, не имеющие неблагоприятных факторов прогноза (около 7% всех больных).

II группа - больные с **I-II** Аа и Аб стадиями с наличием неблагоприятных прогностических факторов и больные с **II** Бб, **III** Аа и **III** Аб стадиями, не имеющие неблагоприятных прогностических факторов (около 28% всех больных).

III группа риска - больные, исключенные из второй группы риска; больные, имеющие морфологический вариант "лимфоидное истощение" независимо от клинической стадии; больные с **III** Бб, **IV** Аа, **IV** Аб и **IV** Бб стадиями (около 65%).

Лечение.

В настоящее время детям, больным лимфогранулематозом, проводят комплексное лечение, основным компонентом которого является цикловая полихимиотерапия. Выбор программы

полихимиотерапии, ее продолжительности и интенсивности зависит от группы риска. Химиотерапия дополняется локальным облучением зон первичного поражения лимфатических узлов и селезенки до суммарно-очаговой дозы в зависимости от предшествующего объема полихимиотерапии (30 Гр после 4 и менее циклов и только 25 Гр после 6 циклов).

Наиболее эффективной у детей с лимфогранулематозом является схема ДОРР, дающая такой же процент длительных полных ремиссий, как и схема МОРР, *не являющаяся менее токсичной*. Затем по степени убывания эффекта лечения располагаются схемы СВРР и СОРР.

Включение в схемы противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда - адриабластина (доксорубомицина, фарморубицина, эпирубицина) *усиливает* эффективность лечения и показано больным с факторами риска. Важно соблюдение режимов лечения и 2-х недельных интервалов между циклами, т.к. *удлинение* их свыше 3-х недель снижает эффект в 2 раза. В связи с этим показана профилактика гематологической токсичности и инфекционных осложнений своевременным назначением соответствующих симптоматических средств во время перерывов между циклами, комбинация цикловой полихимиотерапии с иммуномодулирующей терапией.

Циклы полихимиотерапии проводятся в течение 2-х недель с 2-х-недельными интервалами. Каждый последующий цикл проводится при удовлетворительном состоянии больного и отсутствии признаков гипоплазии костного мозга. В частности, количество лейкоцитов периферической крови перед очередным пик Юм ДОЛЖНЫ быть более 2000 в 1 мм³, гранулоцитов - более 1...111 мм³, тромбоцитов более 100000 в 1 мм³.

! ЧОИС прерывается и не проводится при развитии интеркуррентных инфекций (сепсис, пневмония, ветряная оспа и
• I» > i [ихорадкой i выше 18,5°('

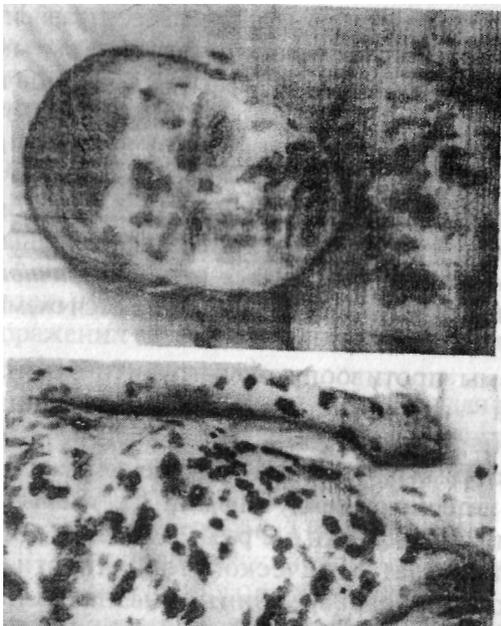
СХММ ДОРР/ДОРР t противоопухолевый

;iiri|j.i.iuih iMioiiiM антибиотик

Донам 3 мг/м², внутрь, и 1, 7 и 14 ОНИ пикш

Онковин (вимкрестин) - 1,4 мг/м², внутривенно, струйно, в I и 8 дни цикла.

Прокарбазин (натулан) - 100 мг/м², внутрь, с 1 по 14 дни мпкла.



£*

/&>*

Рис. 36. Ветряная оспа, 2-й день, развившаяся у ребенка 3,5 лет в процессе лечения по поводу лимфогранулематоза. Везикулы обработаны бриллиантовой зеленью.

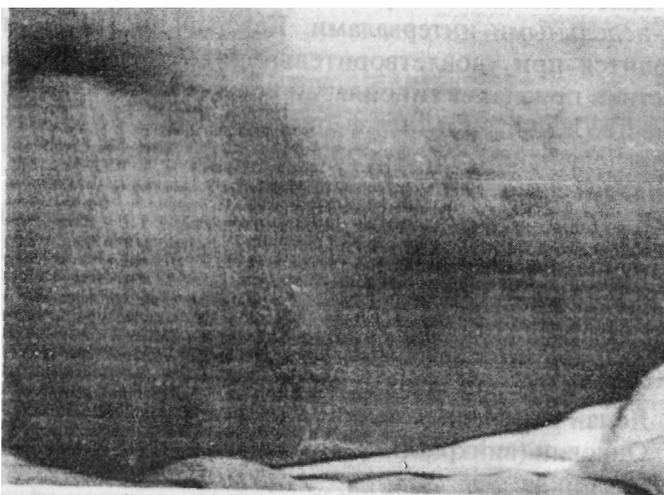


Рис. 37. Herpes Zoster (опоясывающий лишай) при рецидиве лимфогранулематоза у мальчика 11 лет.

Преднизолон - 20 мг/м² (иногда 30 мг/м²), внутрь, с 1 по 4 дни цикла с применением в каждом цикле и одномоментной отменой по окончании дакла.

Антрациклиновый антибиотик (фармарубицин; или адриабластин, или руболицин) - 40 мг/м², внутривенно, струйно, в 3 и 15 дни цикла.

Схема CVPP/CVPP + противоопухолевый антрациклиновый антибиотик

Циклофосфан - 600 мг/м², внутривенно, струйно, в 1 и 8 дни цикла.

Винбластин - 6 мг/м², внутривенно, струйно (максимальная разовая доза 10 мг), в 1 и 8 дни цикла.

Прокарбазин (натулан) - 100 мг/м², внутрь, с 1 по 14 дни цикла.

Преднизолон - 30 мг/м² (при включений в схему антрациклинового антибиотика 40 мг/м²), внутрь с 1 по 14 дни цикла с применением в каждом цикле и одноименной отменой по окончании цикла.

Антрациклиновый антибиотик (фармарубицин, или адриабластин, или руболицин) 40 мг/м², внутривенно, струйно, в 3 и 15 дни цикла.

Схема COPP/COPP + противоопухолевый антрациклиновый антибиотик

Циклофосфан - 600 мг/м², внутривенно, струйно, в 1 и 8 дни цикла.

Онковин (винкристин) - 1,4 мг/м², внутривенно, струйно, в 1 и 8 дни цикла.

Прокарбазин (натулан) - 100 мг/м², внутрь, с 1 по 14 дни цикла.

Преднизолон 30 мг/м² (при включении в схему антрациклинового антибиотика 40 мг/м²), внутрь, с 1 по 14 дни цикла с применением в каждом цикле и одноименной отменой по окончании цикла.

Антрациклиновый антибиотик (фармарубицин, или адриабластин, или руболицин) 40 мг/м², внутривенно, струйно, в 3 и 15 дни цикла.

Обращаем внимание, что при включении в схему антрациклинового антибиотика суточная доза преднизолона назначается из расчета 40 мг/м².

Цикловая доза допана 3 мг/м^2 делится на три равные части.

Введение натулана начинается с минимальной дозы в 50 мг с последующим увеличением до 100, 150, максимально 200 мг на один прием.

Больным детям из I группы риска используют схемы ДОРР, СВРР, СОРР без усиления противоопухолевыми антибиотиками. Если становление ремиссии последовало после первого цикла химиотерапии, применяют не более 3 циклов полихимиотерапии, если после второго цикла - 4 цикла.

Больным детям из II группы риска назначают 6 циклов полихимиотерапии, при этом в 3 из 6 обязательно включают антибиотик антрациклинового ряда (чаще во 2-й, 4-й и 6-й).

Больным детям из III группы риска назначают также 6 циклов полихимиотерапии, но противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда включают в 4 из 6 циклов (чаще во 2, 3 и 5,6).

Предварительная оценка эффективности полихимиотерапии проводится после 2 циклов лечения. При недостаточном эффекте целесообразно изменить назначенную схему полихимиотерапии. При этом возможна замена в схеме допана на циклофосфан (или наоборот), винкристина на винбластин (или наоборот), а также возможно полное изменение схемы с переходом на схемы второй линии, применяемые при развитии резистентности и при рецидивах лимфофанулематоза. Режимы аналогичны режимам, используемым у взрослых больных.

Это схемы **ABVD, В-МОРР, ССВРР, МАВОР, АВДИС.**

Из последних схем второй линии, зарекомендовавших себя эффективностью при лимфогранулематозе у детей, могут быть названы следующие.

Схема IEP.

Ифосфамид - $2,0 \text{ г/м}^2/\text{день}$, в виде 24-часовой инфузии, с 1 по 5 день (с MESNA).

Этопозид - $120 \text{ мг/м}^2/\text{день}$, в виде 1-часовой короткой инфузии, с 1 по 5 день.

Преднизолон - по 100 мг/м^2 , внутрь, в 3 приема, с 1 по 5 день.

Схема CEP.

CCNU - 80 мг/м^2 , внутрь, в 1 день.

Этопозид - 100 мг/м^2 , внутрь, с 1 по 5 день.

Преднизолон - 60 мг/м^2 , внутрь, с 1 по 5 день.

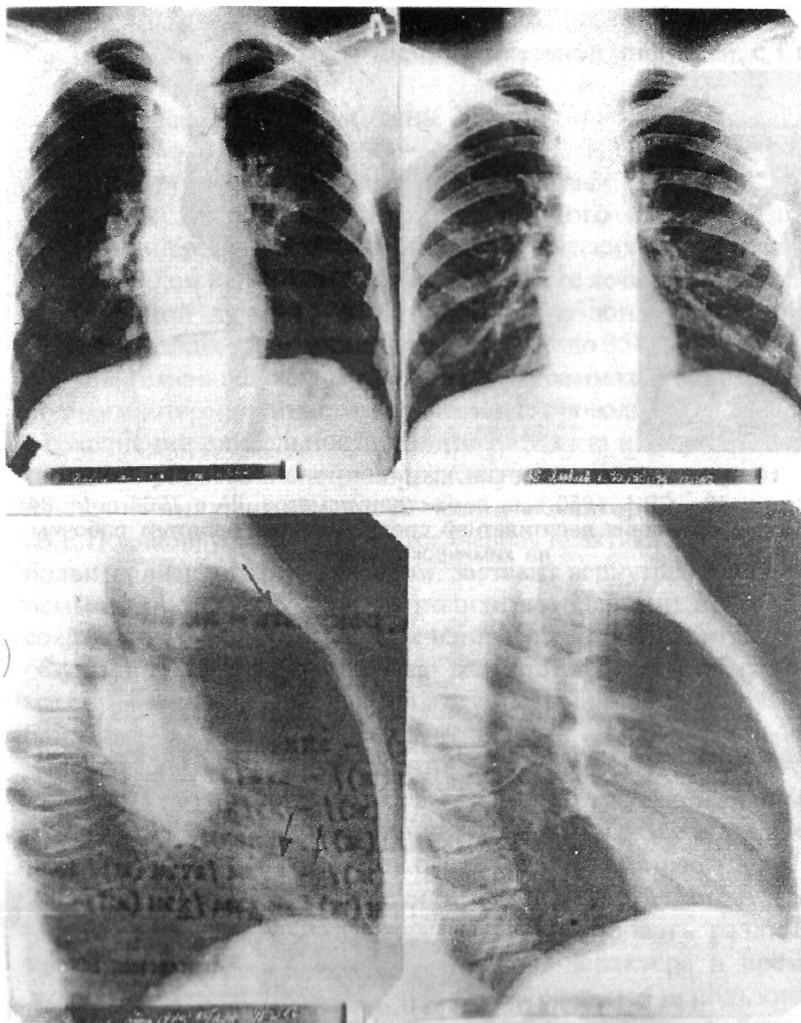


Рис. 38. Прямые и боковые рентгено/раммы грудной клетки больного ЯИ, 14 лет, диагноз лимфогранулематоз, КС IV Бб, НС, поражение шейно-надключичных лимфатических узлов справа и слева, медиастинальных лимфатических узлов, множественные изолированные очаги в легких. Слева - до лечения, справа - положительная динамика после комплексного лечения (6 циклов полихимиотерапии по схеме ДОПП + дистанционная гамма-терапия на очаги поражения, кроме легких, до суммарной очаговой дозы 40 Гр на каждый очаг).



∨

Рис. 39. СВИ, 1950 г.р., лимфогранулематоз, НА с 1964 г. (+ 24).
После окончания десятилетней средней школы работает рабочим
на химическом заводе.

, *



Рис. 40. Б(К)ОЛ, 1963 г.р., лимфогранулематоз ПА с 1966 г. (+20).
Педагог средней школы. Имеет девочек-близнецов 1985 г.р.

Схема IPR.

Ифосфамид - 2 мг/м²/день, длительной инфузией, с 1 по 5 дни + MESNA.

Цисплатин - 20 мг/м²/день, 30-минутной инфузией, с 1 по 5 дни.

Преднизолон - 100 мг/м²/дснь, внутрь, с 1 по 5 день.

При сохраняющихся после полного курса цикловой полихимиотерапии увеличенными лимфатических узлов, селезенки, но при общем явном, выраженном эффекте лечения переходят к мегавольной лучевой терапии. СОД на зоны увеличенных лимфатических узлов и селезенку доводят до 35-40 Гр.

Применявшаяся в прежних программах реиндуктивная полихимиотерапия в настоящее время не проводится, хотя ее роль в сохранении длительности полного эффекта и безрецидивного течения процесса в специальных научных рандомизированных исследованиях не изучалась. Один из авторов руководства (В. Е. Поляков) убежден, что повседневная практика лечения детей, больных лимфогранулематозом, заставит вернуться к научному осмыслению реиндуктивной полихимиотерапии и ее роли в ^охранении полного эффекта лечения в плане оценки отдаленных результатов лечения. К сожалению, до настоящего времени, основная масса рецидивов лимфогранулематоз! у детей происходит в течение ближайших 3-5 лет от начала лечения.

Исследователи отделения лимфом НИИ ДОГ РАМН полагают, что перечисленная выше программа лечения лимфогранулематоза у детей позволит получить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у 90-93% детей с лимфогранулематозом.

При возникновении рецидива лимфогранулематоза у детей рекомендуют (Н.А.Сусулева, 1997) использовать различные Программы лечения в зависимости от характера и времени возникновения рецидива, При ном допускается использование как ранее применявшихся и эффективных для данного больного схем полихимиотерапии, так и применение схем полихимиотерапии второй линии.

При непрерывно рецидивирующем течении используют высокие дозы химиопрепаратов - таких, как циклофосфан, ЛЮ1 юзид, BCNU и других с пересадкой аутологичного костного мозга.

Глава четырнадцатая. ГИСТИОЦИТОЗЫ

Гистиоциты - это тканевые макрофаги, клетки, рыхлой соединительной ткани, отличающиеся высокой фагоцитарной активностью. По современным воззрениям - это трансформированные в тканях моноциты, образующие единую гистиомакрофагальную систему, или систему фагоцитирующих мононуклеаров. Наличие у макрофагов рецепторов позволяет им опознавать, связывать и разрушать инородные частицы и отдельные клетки бактерий. Фагоцитирующая способность макрофагов резко усиливается в содружестве с нейтрофилами и лимфоцитами. Совместная, "кооперативная" работа макрофагов с лимфоцитами и нейтрофилами значительно повышает устойчивость организма к болезнетворным микробам и является мощной защитной реакцией организма.

Клеточные элементы системы мононуклеарных фагоцитов принимают участие в иммунном ответе против инфекционных и чужеродных антигенов с развитием гистиоцитарных пролиферативных синдромов реактивного или опухолевого характера.

Гистиоцитозы - это группа опухолей, которые характеризуются пролиферацией атипичных гистиоцитов в тканях, сопровождаются внутриклеточным нарушением обмена липидов в гистиоцитах и накоплением в них продуктов нарушенного обмена. Эту группу заболеваний объединяют под термином "Гистиоцитоз Х". По классификации ВОЗ, гистиоцитоз Х относится к группе "хронические моноцитарные лейкозы и системные гистиоцитозидные заболевания" (в отдельную группу отнесена эозинофильная гранулема, как более доброкачественное заболевание).

Л.А.Махонова (1997) приводит следующую классификацию гистиоцитарных синдромов у детей.

ГИСТИОЦИТАРНЫЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ

Класс I. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз Х).

Класс II. Гистиоцитозы из мононуклеарных фагоцитов:

- семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз,
- инфекционно- ассоциированный гемофагоцитарный синдром,

- синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Rosai-Dortman),

- опухоль-ассоциированный гистиоцитоз.

Класс III. Злокачественные гистиоцитарные заболевания:

- злокачественный гистиоцитоз,

- из "ординарных" фагоцитов,

- из интердигитирующих дендритических клеток,

- из клеток Лангерганса,

- истинно гистиоцитарная лимфома (гистиоцитарная саркома) из тех же клеток, что и злокачественный гистиоцитоз.

Гистиоциты (тканевые макрофаги) подразделяются на различные клеточные линии фагоцитарных и антиген-презентативных клеток. К последним относятся интердигитирующие дендритические клетки, фолликулярные дендритические клетки и клетки Лангерганса. Выраженная пролиферация активированными клетками Лангерганса различных органов и систем представлена заболеванием - Лангергансово-клеточным гистиоцитозом. Ранее Lichtenstein было предложено название данного заболевания как гистиоцитоз Х, куда он отнес следующие заболевания: болезнь Абта-Леттерера-Сиве, болезнь Хенда-Кристиана (или Крисчена)-Шюллера и эозинофильную гранулему (болезнь Н.И.Таратынова), которое различаются клиническими симптомами и прогнозом, но имеют "одни и те же характеристики гистиоцитарной клеточной пролиферации.

Клетки Лангерганса характеризуются эозинофильной 11 m 01 [лазмой, дольчатым или бобовидным ядром с наличием мелко-дисперсным) хроматина и небольших ядрышек. Кроме этого, в гранулсмаготом КЛМПЛСКСе иредставлены лимфоциты, фагоцитирующие ГИСТИОЦКТЫ, ЭОЗИНОФИЛЫ и крупные макрофаги. Подтверждает ди;п НОЗ ИММУНОИ СПИОХИМИЧЕСКОС исследование с экспрессией CD1a антигена (ОКТ6) пли ультраструктурное исследование по выявлению гранул Бирбека В дендритических клетках.

В отношении этиологии Лангергансоно клеточного гистиоцитоза существует несколько гипотез. Одной из них признана патология иммунной регуляции в результате цитокино-медиаторной активизации, возможно вследствие вирусной

(ретровирусы) инфекции. Не исключена и опухолевая трансформация в характеристике пролиферативного процесса.

Гистиоцитоз Х (из клеток Лангерганса) поражает преимущественно детей, но истинное число случаев этого заболевания, его место в заболеваемости опухолями у детей определить трудно, так как длительное время не был точно очерчен круг заболеваний, входящих в эту группу, что усугублялось нередкими ошибками диагностики. Судя по различным публикациям, можно предположить, что гистиоцитоз Х составляет 2-4% всех злокачественных опухолей у детей, однако эта цифра условная, несомненно, требующая проверки. Гистиоцитоз Х поражает детей любого возраста, в том числе и детей 1-ого года жизни.

К гистиоцитозам относят острый системный прогрессирующий гистиоцитоз детей раннего возраста (болезнь Леттерера-Сиве); хронический системный прогрессирующий гистиоцитоз (болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена), эозинофильную гранулему костей (болезнь Таратынова); злокачественный гистиоцитоз (так называемую "взрослую" форму болезни Леттерера-Сиве).

Подтверждением единства всех перечисленных заболеваний служат наблюдения о переходе одной формы в другую. (А.А.Прохорова и Л.М.Линдер, цит по А.М.Абезгаузу, 1975; АЕ.Ковригин, 1974 и др.).

В отечественной литературе научные исследования по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике, классификации, лечению Х-гистиоцитоза у детей отражены в работах К.А.Москачевой, Л.П.Небольсиной, П.В.Знаменской (1967); А.Е.Ковригина (1974); А.М.Абезгауза (1975); Н.С.Кисляк(1979); В.И.Земсковой (1982); Л.А.Дурнова (1984) и др.

При морфологическом исследовании очагов поражения в костях, коже, легких, лимфатических узлах, селезенке, печени выявляют три вида клеток: атипичные гистиоциты, гигантские многоядерные клетки - так называемые клетки Тутона (делившиеся, но неразделившиеся атипичные гистиоциты) и ксантомные клетки-накопители (липофаги), представляющие собой конечную стадию развития гистиоцитов при накоплении в них продуктов обмена жиров - сфинголипидов.

Н.С.Кисляк с сотрудниками (1979) высказывают точку зрения, что в основе патогенеза Х-гистиоцитоза опухолевой природы лежит дефект системы фагоцитирующих мононуклеаров. Этот дефект фагоцитарной функции циркулирующих моноцитов

выражается в нарушении переваривающей способности моноцитов и незавершенном фагоцитозе. В свою очередь это первичное поражение циркулирующих моноцитов, являющихся предшественниками тканевых гистиоцитов, приводит, по всей вероятности, к нарушению нормальной воспалительной реакции, в условиях которой увеличивается вероятность опухолевой трансформации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.

Подобно моноцитам и макрофагам атипичные гистиоциты прилипают к стеклу, содержат активную кислую фосфатазу и анафилацетатэстеразу, имеют высокую активность окислительно-восстановительных ферментов. Эти клетки перегружены сложными липидами, метаболически ненормальными для гистиоцитов и моноцитов. Многоядерные клетки по всем цитохимическим реакциям оказываются сходными с атипичными гистиоцитами. Ксантомные клетки скорее всего являются формами клеточного старения атипичных гистиоцитов.

При трансмиссионном электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме атипичных гистиоцитов при гистиоцитозе X выявляются тельца X - оригинальные включения паракристаллической структуры липопротеиновой природы. Высказывается гипотеза эндогенного происхождения паракристаллических телец "X" в условиях перегрузки атипичных гистиоцитов сложными липидами (Н.С.Кисляк, 1979).

Установлено достоверное снижение гуморального, а при прогрессировании процесса и клеточного иммунитета у больных с гистиоцитозом X (В.В.Смирнов, 1974; А.Е.Ковригин, 1974; Н.С.Кисляк и Р.ВЛенская, 1978; Н.С.Кисляк, 1979).

Множественность нарушений во всех типах клеток, участвующих в кооперативном иммунном ответе, ставит вопрос о гистиоцитозе "X" как о процессе, в основе которого лежит иммунный дисбаланс. Следствием этого дисбаланса является, с одной стороны, опухоль системы фагоцитирующих макрофагов, а с другой - тяжелый сепсис с попыткой ауторегуляции разнообразными клетками системы кропи (Н.С.Кисляк, 1979).

Острый системный прогрессирующий гистиоцитоз детей раннего возраста описали немецкий патолог E.Z.Letterer (1924) и шведский педиатр S.A.Siwe (1933). A.Abt et E.Denenholz (1936), описав свое наблюдение подобного заболевания и обобщив данные о 9 известных к тому времени больных, предложили называть это заболевание болезнью Летгерера-Сиве. В некоторых источниках оно

фигурирует под названием болезнь Абта-Леттерера-Сиве (Н.П.Шабалов, 1985). Заболевание описано у детей 1-2 лет жизни, но чаще развивается на первом году жизни. Начальные симптомы заболевания могут быть не выражены. Исподволь развивается слабость, вялость, снижение прибавки массы тела, поражение кожи и слизистых оболочек, субфебрилитет.

Поражения кожи и слизистых оболочек даже опытными врачами в начальном периоде заболевания расцениваются как себорея, экссудативный диатез, дефект ухода или узелковый периартериит. Изменения на слизистой оболочке рта рассматриваются как афтозный стоматит.

Кожные поражения обычно появляются на волосистой части головы в виде белых чешуек и розовой остроконечной сыпи, которая со временем покрывается желтыми, серыми и серовато-желтыми корочками. Часто отмечается гиперемия всей кожи головы, которая как венец спускается на уши, лоб, иногда на лицо. Сыпь может появляться и в области верхней трети грудной клетки, постепенно распространяясь на все туловище.

Отмечается поражение слизистых оболочек ротовой полости, ануса, наружных половых органов в виде гиперемии и изъязвлений в центре. У девочек могут быть гнойные выделения из влагалища.

Кроме этих проявлений, в начальном периоде заболевания описываются рецидивирующие пневмонии, гнойные рецидивирующие отиты с гноетечением из ушей и мастоидиты, не поддающиеся антибактериальной терапии и не заканчивающиеся даже при радикальном хирургическом вмешательстве.

При увеличении лимфатических узлов отмечается отек клетчатки.

Деструктивные изменения в костях могут быть как первым признаком заболевания, так и признаком, появление которого происходит лишь через 4-5 месяцев от начала заболевания. Дети становятся беспокойными, но жалуются на боли в пораженных местах лишь дети старше 1,5 лет. Плотное выбухание костной ткани сменяется постепенным размягчением ее от центра к периферии.

В остром периоде характерно волнообразное течение заболевания со сменой периодов ухудшения периодами относительного благополучия, в которые симптомы заболевания никогда полностью не ликвидируются.

Общее состояние детей тяжелое. У них отмечается потеря аппетита вплоть до полной анорексии, запор, иногда жидкий стул с примесью слизи и крови, боли в животе. Дети худеют, становятся малоподвижными и раздражительными. Отмечается непостоянная лихорадка с периодическими высокими подъемами температуры до 38-39°C, приобретающая гектический характер.

Подъемы температуры совпадают с приподнимающимися над поверхностью кожными высыпаниями от мелких, единичных нежно-розовых папул на груди и на спине, исчезающих при надавливании, до сливной, красной, темно-красной, багровой сыпи, захватывающей все туловище, переходящей на шею, затылок, лицо, паховые складки, ягодицы, конечности с образованием над пораженными участками желтых корочек в виде панциря, чушук (сквамозный дерматит), язв.

Поражения слизистых оболочек характеризуются гиперемией, отеком грануляционными разрастаниями, некрозами, зловонным запахом изо рта. Это совпадает с расшатыванием и выпадением зубов. При стихании процесса иногда остаются следы в виде небольших белесоватых рубчиков или обезображивания век.

Изменения в легких обычно выявляются поздно. Задолго до их обнаружения ребенок начинает кашлять. Кашель не является постоянным, то усиливается, то исчезает, чаще он бывает сухим, без слизистого отделяемого, реже - битональным. При перкуссии отмечается нерезко выраженный коробочный оттенок легочного звука, при аускультации выслушивается жестковатое дыхание, иногда с бронхиальным оттенком, изредка выслушиваются сухие, а еще реже - влажные хрипы. У детей до 1 года иногда развивается стридорозное дыхание.

Рентгенологически поражения легких характеризуются мелкоочковыми (по типу милиарных) высыпаниями, имеющими обратимый характер и образующими нежную сеть, распространяющуюся на оба **ПОЛОУЧЬЯ** ноля, и более поздними интерстициальными изменениями, переходящими в более стойкий фиброз, приводящий к развитию легочного сердца. При злокачественном течении общего процесса и прогрессировании легочного поражения, особенно у детей грудного и раннего возраста, легочная ткань диффузно инфильтрирована, на поверхности легких видны эмфизематозные буллы под плеврой, образуются кистозные полости и могут развиваться опасные для жизни осложнения в виде спонтанного пневмоторакса (в результате разрыва тех кист, которые

располагаются субплеврально). Кисты в легких образуются как за счет центрального некроза и образования полости, сходной с эмфизематозным пузырьком, в отдельных сливных очагах гранулем, так и в результате закупорки бронхов скоплением гранул, односторонним поступлением воздуха, перерастяжением стенок образующейся полости, сдавленном окружающей легочной ткани, постепенным развитием фиброза в сдавливающей полости участка легочной ткани, фиброза стенок кист. Так образуется так называемое "кистозное легкое" (КА.Москачева и соавт., 1967).

Характерно генерализованное увеличение лимфатических узлов. Узлы небольшие, мягкоэластической консистенции, безболезненные. При изолированном увеличении отдельного лимфатического узла наблюдается постепенное вовлечение его в процесс, постепенное увеличение, сопровождающееся отеком подкожной клетчатки. Характерно значительное, увеличение, селезенки, иногда спленомегалия. Печень также увеличивается, но выступает из подреберья не так заметно, как селезенка.

Сердечно-сосудистая система страдает от снижения активности окислительно-восстановительных процессов. Развиваются изменения по типу "инфекционного сердца" с глухостью тонов, тахикардией, шумами на верхушке в V точке.

Костные, поражения характеризуются неправильной формы деструктивными очагами в плоских костях, напоминающих при рентгенологическом исследовании географическую карту материков (ландкартообразные очаги поражения). Часто поражаются плоские кости черепа и таза, реже - бедро, позвоночник, ребра. У детей раннего возраста часто поражается височная кость: сначала образуется плотная прищ-хлость в области пирамиды височной кости, далее происходит ее размягчение, образование свища, гнойного отделяемого. Оперативное лечение "банального мастоидита" дает лишь кратковременный эффект на 1-2 недели, а затем вновь следует обострение. Вообще, мастоидиты, отиты, лимфадениты, имеющие хронически-рецидивирующее течение и сопровождающиеся гноетечением, особенно у детей раннего возраста, могут быть одним из проявлений не сепсиса, а X-гистиоцитоза.

У некоторых детей на фоне рвоты на обычную пищу, иногда при полной анорексии развивается постоянная жажда. 2-3-х-летний ребенок за 1 раз, почти залпом способен выпить 1-2 стакана воды и потребляет до 5 литров жидкости в сутки (полидипсия). На фоне прогрессирующего похудения отмечается стойкая полиурия

с выделением нескольких литров мочи за сутки. Моча имеет низкий удельный вес, следы белка, единичные эритроциты и лейкоциты в поле зрения. Сахар в моче не определяется, в крови не повышен. Это состояние именуется несхарным мочеизнурением.

Полагают, что это состояние развивается из-за сдавления гипофиза ксантомными узлами, расположенными на основании черепа, или из-за деформации турецкого седла и натяжения гипофиза.

У части детей развивается одностороннее или двухстороннее пучеглазие - экзофтальм. Это происходит за счет образования больших ксантомных узлов в глазнице или в полости черепа и механического смещения глазных яблок вперед. Экзофтальм всегда говорит о длительно текущем процессе. Иногда при осмотре глазного дна у больных с X-гистиоцитозом выявляется тусклый серый диск зрительного нерва, а на глазном дне видны желтоватые очажки.

Как правило, умственное развитие детей с X-гистиоцитозом не страдает. Иногда они даже опережают в развитии своих сверстников.

(J

Хронический системный прогрессирующий гистиоцитоз (ксантоматоз, липоидный гранулематоз, ретикулогистиоцитоз, ретикулогранулематоз) описали американские врачи A.Jr.Hand (1893) и H.A.Christian (1920) и австрийский рентгенолог A.Schuller (1916). Заболевание чаще развивается в возрасте 2-5 лет (А.М.Абезгауз, 1975; Н.С.Клисляк, 1979), 3-7 лет (Л.И.Небольсина, 1965; К.А.Москалева и соавт., 1967), но может возникнуть у детей любого возраста старше 1 года (Н.П.Шабалов, 1985). Исподволь у детей проявляется недомогание, слабость, боль в ушах, головная боль, субфебрильная температура, кожные поражения в виде себорейного дерматита, мелкой розовой сыпи в виде папул на груди и на спине, сонливость в неурочное время, плохой ночной сон. После перенесенного инфекционного заболевания (кори, гриппа, ветряной оспы), физической или психической травмы родители замечают у ребенка жажду, частое обильное мочеиспускание, экзофтальм, боль в костях, прихрамывание, припухлости на голове, сыпь на коже, стоматит, гангренозный гингивит, расшатывание и выпадение зубов. Заболевание характеризуется волнообразным течением. После новых обострений возникают все новые симптомы. Дети становятся истощенными, раздражительными за счет несхарного мочеизнурения, плохо растут. Жажда столь велика,

что при отсутствии воды дети готовы пить из лужи и даже свою собственную мочу (Л.Й.Небольсина, 1967). Больные дети готовы пить постоянно, непрерывно и выпивают до 10-12 л жидкости в сутки. Они перестают есть. Желудок у них всегда переполнен жидкостью. Периодически у детей возникает рвота, иногда чистой водой. Задержка в физическом развитии и отставание в физическом развитии происходит у этих детей при нормальном, а иногда и опережающем интеллектуальном развитии сверстников.

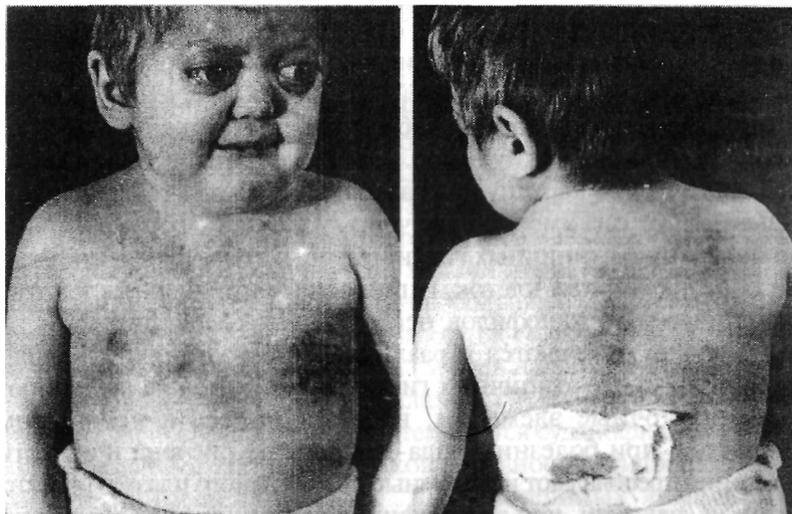
Температура бывает нормальной с периодическими подъемами до субфебрильной и фебрильной. В период обострения температура становится гектической, волнообразной.

Образуются очаги деструкции в костях свода черепа, причем у подавляющего большинства детей - множественные. Такие очаги образуются в костях таза, позвоночника, в проксимальных метафизах трубчатых костей. Сначала образуются острые выбухания в костях, потом их вершина сглаживается и уплощается, а затем в месте выбуханий образуются кратерообразные углубления. При наличии поднадкостничных очагов или очагов в позвоночнике дети кричат (не плачут!) от резких болей по ночам и от болей при перемене положения, отказываются вставать на ноги. При разрушении наружной костной пластинки сначала пальпируется безболезненная припухлость округлой формы, эластичная, иногда с флюктуацией, иногда с образованием крупных себоррейных грибовидных корок над костными дефектами. Изредка такие очаги самостоятельно вскрываются. Тогда образуются фистулы (свищи) со стерильным кровянистым отделяемым. При заносе инфекции (чаще гемолитического или зеленящего стрептококка) отделяемое становится гнойным и зловонным. Характерно одновременное развитие очагов в костях черепа: вслед за обратным развитием одного очага развивается другой. При наличии нескольких очагов иногда больший по размеру очаг заполнялся и закрывался быстрее чем меньший. Репаративные процессы занимают иногда от нескольких месяцев до нескольких лет. Очаги деструкции в длинных трубчатых костях не вызывают спонтанных переломов.

Развивается экзофтальм (пучеглазие), причем, как правило, оно бывает неравномерным, т.к. с одной стороны выражено более сильно, чем с другой.

Часто вовлекаются в процесс лимфатические узлы, образующие болезненные тестообразные конгломераты. По мере нарастания плотности конгломератов узлы имеют тенденцию к

расплавлению, изъязвлению, выделению через свищ асептического, сукровичного содержимого, или (с присоединением вторичной гнойной флоры) гнойного, зловонного. Значительно увеличивается печень, в меньшей степени - селезенка.



Р и с. 41. Типичный внешний вид больного X-гистиоцитозом IV стадии: экзофтальм, обширное поражение кожи.

Появляются интерстициальные симметричные изменения в **прикорневой** зоне легких, напоминающие "пневмокониоз горнорабочих".

Костную эозинофильную гранулему впервые описал казанский патологоанатом Н.И.Таратынов (1913). Поражаются дети **«ШКОЛЬНОГО** и школьного возраста. Отмечается слабость, быстрая утомляемость, изменение аппетита, малая прибавка веса, субфебрильная температура, боли в костях, изменение походки, очаговые деструктивные поражения костной ткани с плотным, а затем мягким выбуханием в позвоночнике, та юных **КОСЯХ**, костях бедер, голеней, ребер, свода черепа, височной кости, песахарное мочеизнурение, экзофтальм. В костях наблюдаются и одиночные, и множественные поражения. У некоторых детей наблюдается увеличение печени и селезенки. Иногда заболевание протекает бессимптомно, и очаг деструкции обнаруживается случайно, при рентгенологическом исследовании (Н.П.Шабалов, 1985). Одним из

первых признаков заболевания может быть развитие аутоиммунной геополитической анемии (Н.П.Шабалов, 1985). Иногда наступает выздоровление спонтанно, без всякого лечения (АМ Абезгауз, 1975).

Единство всех трех форм Х-гистиоцитоза характеризуется случаями перехода одной формы в другую. Так, А.Е.Ковригин (1974) наблюдал переход у детей с острым и подострым течением болезни Леттерера-Сиве в хроническое течение (болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена), а у ряда детей с хроническим течением переход распространенной формы заболевания в локализованную (эозинофильную гранулему). Этот же автор, анализируя морфологическую картину при различных формах гистиоцитоза Х указывает, что она имеет общие черты у всех трех форм, а именно пролиферацию атипичных гистиоцитов с наличием в инфильтратах ретикулярных клеток, гигантских многоядерных клеток, плазматических, эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов.

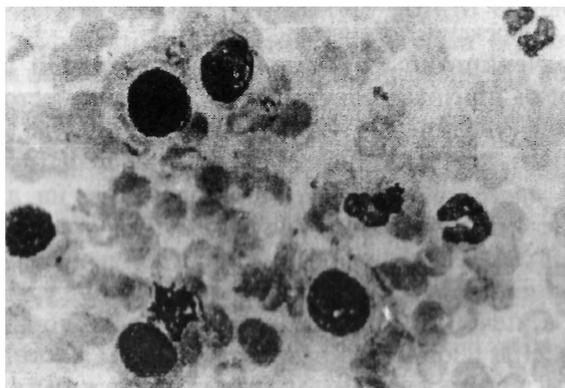
Однако отмечаются и различия: при болезни Леттерера-Сиве очень много атипичных гистиоцитов, которые вытесняют другие клеточные элементы, наблюдающиеся в небольшом количестве; при болезни Хенда-Шюллера-Крисчена в области поражения преобладают ксантомные клетки, много плазматических клеток, и, наконец, при эозинофильной гранулеме преобладают эозинофилы или количество гистиоцитов и эозинофилов равное.

При всех трех формах заболевания в анализе крови по мере генерализации процесса все более ярко выражены нормохромная, а затем гипохромная анемия, тромбоцитоз, умеренный нейтрофилез, эозинофилия, нормальное или несколько увеличенное количество лейкоцитов, увеличенная СОЭ.

В костном мозге (по данным костномозгового пунктата) при гистиоцитозе Х атипичные гистиоциты встречаются крайне редко, и преимущественно - ксантомные клетки. Более постоянно выражено раздражение гранулоцитарного и моноцитарного рядов. Наблюдающаяся в начале заболевания гиперпролиферация моноцитов сменяется их гипопролиферацией с повышенным содержанием макрофагов в костном мозге. В разгар заболевания наиболее частыми цитологическими находками являются полиплоидные макрофаги с выраженной жировой дегенерацией. В более редких случаях удается обнаружить скопления моноцитоподобных клеток, среди которых встречаются полиплоидные клетки с начинающейся вакуолизацией цитоплазмы. Остеолитические процессы, наиболее выраженные в костях, могут быть объяснены,

по-видимому, цитолитическим действием прлиферирующих моноцитов, а также стимуляцией активности остеокластов (Е.Н.Мосягина и соавт., 1981). При гистиоцитозе "Х" изучение костномозговых пунктатов мало информативно, и для уточнения диагноза необходимо исследования биопсийного материала (А.Е.Ковригин, 1974).

Для подтверждения диагноза гистиоцитоза "Х" используют характерные клинические, рентгенологические и гематологические данные. Кроме перечисленного, целесообразно, как считают Р.В.Ленская и соавт. (1980), Л.А.Дурнов (1984), Д.А.Махонова и соавт. (1985), Н.П.Шабалов (1985) произвести биопсию кожи, лимфатического узла, пункцию пораженного участка кости, биопсию очага деструкции кости. Опухолевидные гранулематозные разрастания состоят из гистиоцитов, большого числа ксантомных, нередко гигантских многоядерных клеток-макрофагов с пенистой, вакуолизированной цитоплазмой (за счет накопления холестерина и холестерин-эстеров). Цитоплазме гистиоцитов при цитохимическом исследовании характеризуется суданофилией, ШИК-положительной реакцией, высокой активностью гидролаз. Всегда имеется примесь скоплений или рассеянных лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Могут встречаться сидерофаги. Как правило, имеются очаги некроза, кровоизлияния. В поздней стадии видны поля склероза.



Р и с . 42. Х-гистиоцитоз. Увеличение 900 х. Фиксация по Лейшману. Доокраска по Романовскому-Гимза. Пунктат лимфатического узла. Инfiltrация ксантомными клетками, атипичными гистиоцитами с постоянным присутствием гигантских многоядерных клеток. Фагоцитоз гемосидерина, тромбоцитов, нейтрофилов.

Работы A.Wallgren (1940), S.Farber (1941; 1944), H.Jaffe, L.Lichtenstein (1944), Е.И.Фрейфельд и К.В.Блюменталь (1951), Л.И.Небольсиной (1965), К.А.Москачевой и соавт. (1967), А.Е.Ковригина (1974), В.И.Земсковой (1982, 1984) доказывают, что все три разновидности заболевания, описанные выше, представляют собой лишь разные стадии одного и того же процесса - гистиоцитоза "Х".

В.И.Земсковой (1982, 1984) предложена клиническая классификация Х-гистиоцитоза.

I стадия - наличие единственного очага деструкции в кости.

II стадия - множественные деструктивные поражения костной системы с наличием (или без) симптомов "несахарного диабета", "экзофтальма", "гнойного отита".

III стадия - множественные деструктивные поражения костной системы в сочетании с симптомами несахарного диабета, экзофтальма, гнойного отита; увеличение лимфатических узлов, селезенки.

IV стадия - диссеминированные поражения кожи, Лимфатических узлов, селезенки, печени, кишечника, костного мозга, легких в сочетании с множественными деструктивными поражениями костей, симптомами несахарного диабета, гнойного отита, экзофтальма.

Кроме того, выделяют подстадию А - без общих симптомов и подстадию Б - с общими симптомами (лихорадка свыше 38 С; кахексия, анорексия, потливость, зуд кожи).

Подчеркивают признаки "биологической активности" процесса: а - признаки отсутствуют; б - имеют место 2 или более признаков (увеличение СОЭ свыше 30 мм/час, увеличение гаптоглобина, церулоплазмينا, альфа-2-глобулина, фибриногена).

По *прогнозу* больные подразделяются на две большие группы: с локализованными поражениями одной системы органов и с генерализованным поражением органов и систем (Л.А.Махонова, 1997). Худший прогноз у больных с дисфункциями гемопоэза, печени, легких. Локализованные поражения часто представлены изолированным поражением костной системы. Другими возможными очагами поражения являются лимфатические узлы, селезенка, кожа и реже - центральная нервная система.

По степени прогноза различают:

0 степень - локальное поражение одной кости.

1 степень - изолированное поражение не более одной системы (наиболее часто костной).

2 степень - поражение более одной системы без органной дисфункции.

3 степень - наличие органных дисфункций.

К органным дисфункциям относят следующие:

со стороны костного мозга - инфильтрация гистиоцитами, тромбоциты менее 100000 в 1 мм крови;

со стороны печени - билирубинемия;

со стороны легких - дыхательная недостаточность;

со стороны ЦНС - неврологическая симптоматика, несахарный диабет.

Локализованные проявления заболевания отличает хороший прогноз. Заболевание у детей раннего возраста имеет, как правило, генерализованный характер с относительно плохим прогнозом.

Лечение Лангергансово-клеточного гистиоцитоза зависит от выраженности локализованных или генерализованных проявлений заболевания. Лечение генерализованных форм основывается на циклической полихимиотерапии. Ранее применялись различные сочетания глюкокортикоидов, алкалоидов, алкилирующих агентов, антимаболитов, эпиподофилотоксинов. Их применение способствовало выраженному эффекту у 50-60% больных. В последнее время пристально изучается специфический для гистиоцитарных пролиферации препарат - этопозид (вепезид, VP-16). Однако использование последнего чревато отдаленными побочными эффектами. Наименее токсичным и достаточно эффективным общепризнан винбластин в стандартной дозировке и соответствующем режиме введения.

Программа химиотерапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса (DAL-HX-83):

Индукция: прСДНИЭОЛОН 40 мг/м², внутрь, с 1 по 40 дни; вепезид 65 мг/м², внутривенно, кпелью, с 1 по 5 дни; винбластин 6 мг/м², внутривенно, капельно, в 15, 22, 29 и 36 дни; вепезид 150 мг/м², внутривенно, капельно, в 18, 25, 32 и 39 дни.

Поддерживающая терапия (54 недели):

1-я степень прогноза.

6-меркаптопурин (6-МП) 60-80 мг/м², внутрь ежедневно.

Преднизолон 40 мг/м², внутрь, в 1-5 дни на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

Винбластин 6 мг/м², внутривенно, капельно, в 1-й день на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

2-я степень прогноза.

6-меркаптопурин (6-МП) 60-80 мг/м², внутрь ежедневно. •

Преднизолон 40 мг/м², внутрь, в 1-5 дни на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

Винбластин 6 мг/м², внутривенно, капельно, в 1-й день на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

Вепезид 150 мг/м², внутривенно, капельно, 1 раз в 5 день цикла, 1 раз в 3 недели.

3-я степень прогноза.

6-меркаптопурин (6-МП) 60-80 мг/м², внутрь ежедневно.

Преднизолон 40 мг/м², внутрь, в 1-5 дни на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

Винбластин 6 мг/м², внутривенно, капельно, в 1-й день на 9, 12, 15 и т.д. неделе.

Вепезид 150 мг/м², внутривенно, капельно, 1 раз в 5 день цикла, 1 раз в 3 недели.

Метотрексат 500 мг/м², внутривенно, капельно, в течение 24 часов (с лейковорином), 1 раз в 3 недели на 1-м дне цикла.

Для быстрого купирования симптомов органных дисфункций изучается использование пульс-терапии повышенными дозами метилпреднизолона в сочетании с винбластином. Изучается также использование иммуномодуляторов с применением альфа-интерферона и циклоспорина А. Дальнейшие наблюдения будут способствовать применению при данном заболевании более эффективных программ лечения.

Лангергансово-клеточный гистиоцитоз необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, при которых наблюдается зрелоклеточная пролиферация гистиоцитов реактивного характера. Эта синдромы относятся ко II классу рабочей классификации гистиоцитозов у детей.

Синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией впервые описан в 1978 году Rosai и Dorfman. В клинике заболевания преобладает увеличение шейных лимфатических узлов, реже - лимфоидной ткани носоглотки. Возможно поражение кожи, костей. Течение заболевания чаще непрерывно-рецидивирующее. Патогистологически проявляется пролиферацией макрофагов с признаками фагоцитоза плазматических клеток. Важным в патогенезе заболевания является нарушение иммунного ответа.

Ультраструктурные исследования уточняют нелангергансовую клеточную природу гистиоцитов. Специфического лечения не требуется. Ранее с различными эффектами применялись химиотерапия (винкристин, циклофосфан, преднизолон) и лучевая терапия. В последнее время изучается применение препаратов интерферона (альфа-интерферон и реаферон) от 1 до 3 миллионов МЕ внутримышечно в течение 3-4 недель, с проведением повторных курсов. Прогноз заболевания благоприятный.

Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром является ответом организма на вирусную или другую инфекцию у больных с иммунодефицитным состоянием. Вирусы, приводящие к данному заболеванию, относятся к семействам герпесвирусов, аденовирусов, цитомегалии. У больных имеется пролиферация гистиоцитов с признаками эритрофагоцитоза в костном мозге, селезенке, печени и других органах. Клинические проявления в виде лихорадки, печеночной недостаточности, панцитопении, коагулопатии (ДВС - синдром) ухудшают прогноз заболевания.

Семейный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией является быстро прогрессирующим заболеванием, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу, и характеризуется пролиферацией макрофагов. Болеют дети грудного возраста. Заболевание сопровождается лихорадкой, гепатоспленомегалией, панцитопенией. Поражаются костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, печень, мозговые оболочки. Отличается от вирус-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома отсутствием связи с инфекцией и наличием наследственного фактора. Заболевание также фатально.

По современным данным, оба последних заболевания являются с к-четвием нарушения продукции и контроля цитокинов, в частности ТМОРУ некротического фактора (Л.А.Махонина, 1997).

Во II к ДОС і истииоцитозов относят и некоторые реактивные СИЩФОМЫ: почешии накопления (болезни Гоше, Нимана-Пика, Фабри, ювенильная ксантогранулома и ф I, большинство из которых являются наследственными липоидозами ИМИ.

В III класс гистиоцитарных синдромов относят злокачественные опухолевые гистиоцитозы. Термин "злокачественный гистиоцитоз" тли предложен Раппарот в 1966 году. По гистологической классификации злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 1976 г. (Mathe, Раппарот) злокачественный гистиоцитоз отнесен к группе "острых лейкемий и родственных заболеваний", а гистиоцитоз из

клеток Лангерганса (гистиоцитоз X) выделен в группу "хронической моноцитарной лейкемии и системных гистиоцитарных заболеваний".

Клинико-морфологическая характеристика злокачественного гистиоцитоза и гистиоцитоза из клеток Лангерганса различны. Различны также результаты лечения и прогноз заболевания. Ряд авторов (А.И.Воробьев и др.) рассматривают злокачественные гистиоцитозы как макрофагальные опухоли и относят их к лейкозам, называя при этом макрофагальные лейкозы.

Термин "злокачественный гистиоцитоз" указывает на клинико-морфологическое отличие от гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Диагноз устанавливается на основании морфологического исследования опухолевой ткани с помощью комплексной диагностики, включающей цитологический, иммуногистохимический, цитохимический и субмикроскопический методы. Цитологическая характеристика опухолевых клеток представлена клеточным полиморфизмом. И.И.Матвеева выделила три типа опухолевых клеток: клетки с базофильной цитоплазмой и вакуолизацией, клетки вытянутой формы и эксцентрично-расположенным ядром, крупные клетки, содержащие фагоцитированные частицы и с эритрофагоцитозом. Цитохимически клетки содержат высокую кислую фосфатазу, неспецифическую эстеразу, ингибируемую фтористым натрием. При ультраструктурном исследовании в опухолевых клетках отсутствуют гранулы Бирбека, отмечается выраженный фагоцитоз, в частности, эритрофагоцитоз. Пораженным клеткам присуще большое количество лизосом, фагосом, выраженный аппарат Гольджи, что отличает их от клеток Лангерганса.

Клинически злокачественный гистиоцитоз характеризуется выраженными симптомами интоксикации в виде лихорадки и потери веса. Основные симптомы: лимфаденопатия, повышение костной системы, реже печени, селезенки, легких, плевры, почек, костного мозга, желудочно-кишечного тракта.

Первичной локализацией поражения у большинства больных являются лимфатические узлы шейно-надключичных, пахово-подвздошных областей, реже подмышечных, медиастинальных, брыжеечных. Отличительной особенностью поражения лимфатических узлов является инфильтрация мягких тканей с распадом и образованием изъязвлений на поверхности. Второй по частоте первичной локализацией поражения является костная

система. При рентгенологическом исследовании выявляются мелкоочаговые деструктивные изменения в плоских и трубчатых костях, напоминающие метастазы опухоли; крупноочаговые с нечеткими контурами, сливные очаги деструкции и множественные очаги деструкции с четкими контурами, схожие с изменениями при миеломной болезни. Реже первичной локализацией опухоли является кожа и подкожно-жировая клетчатка, мягкие ткани (например, орбиты, молочной железы, конечностей и пр.).

Лихорадка наблюдается практически у каждого больного и имеет разнообразный характер: от фебрильной до гектической, постоянная или периодическая.

В клиническом течении заболевания у больных в короткие сроки наступает генерализация и диссеминация опухолевого роста с выраженностью симптомов/ интоксикации, похудания и поражением различных органов и систем. В периоде генерализации возможны изменения в легких в виде очаговой или множественной инфильтрации интерстиция. Для злокачественного гистиоцитоза более характерно поражение глубоких слоев кожи и подкожно-жировой клетчатки с образованием инфильтратов в виде узловатых образований синюшного цвета с распадом и изъязвлением в центре. Возможно выявление инфильтратов в молочных железах. Поражение костного мозга носит характер метастазирования по мере генерализации опухолевого роста, а не наоборот. В течение заболевания у больных детей нарастают проявления общей интоксикации в виде лихорадки с размахами температуры до 39-40°C, озноба, похудания. Особенности течения заболевания с дальнейшим метастазированием в различные органы дают право характеризовать заболевание как гистиоцитарную саркому.

Клинические стадии злокачественного гистиоцитоза (гистиоцитарной саркомы) укладываются в классификацию неходжкинских лимфом S.Murphy (1980). По данной классификации больные, в **ОСНОВНОМ**, имеют III-IV клинические стадии заболевания.

При *дифференциальной диагностике* злокачественного гистиоцитоза с гистиоцитозом Х, синусовым гистиоцитозом с массивной лимфаденопатией, крупноклеточными лимфосаркомами (иммунобластной, макролимфобластной), а также низкодифференцированным раком, меланомой, рабдомиосаркомой и т.д., помимо микроскопических признаков, использовали детали ультраструктуры опухолевых клеток: отсутствие гранул Лангерганса, в значительно

меньшей степени выраженный фагоцитоз позволяли исключить гистиоцитоз Х. Высокая степень дифференцировки всех составляющих пролиферат клеток, фагоцитоз лимфоидных, плазматических клеток, сегментоядерных лейкоцитов, а не эритроцитов, были характерными чертами синусового гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией. Отсутствие десмосом, пучков тонофиламентов позволяли отвергать недифференцированный рак, меланосом и промеланосом-меланому (метастаз), миофиламентов - рабдомиосаркому и т.д.

Особенности клинических проявлений, наличие в пролифератах различной степени зрелости гистиоцитарных клеток с преобладанием бластных форм дают право считать это гистиоцитарными опухолями с определенной морфологической остротой процесса, т.е. острым гистиоцитозом. Наличие у большинства больных в начале заболевания первичной локализации опухоли с дальнейшим метастазированием в различные органы и системы дают право характеризовать заболевание как гистиоцитарную саркому.

Лечение основывается на системной цикловой интенсивной полихимиотерапии с применением повышенных доз метотрексата и цитозара. Курсы полихимиотерапии включают в себя также винкалкалоиды, глюкокортикоиды, циклофосфамид, этопозид, антрациклиновые антибиотики, меркаптопурин и интратекальное введение метотрексата в сочетании с цитозаром и преднизалоном. В последние годы во многих клиниках Европы для лечения злокачественных гистиоцитозов используются протоколы лечения крупноклеточных анапластических лимфом, например, германский протокол CCAL-NHL-BFM-90. Основу данной терапии составляет использование вышеуказанных препаратов в виде сжатого курса интенсивной химиотерапии "блоками". В данном случае химиотерапия проводится только при строгом соблюдении сопроводительного лечения (адекватная инфузионная терапия, деконтаминация кишечника, антибактериальная терапия, трансфузия компонентов крови и пр.).

Различие в программе BFM-90 зависит от степени риска, т.е. клинической стадии заболевания.

При I, II стадиях назначается 3 цикла лечения, при III - 6 циклов, при IV - 6 циклов.

При I, II и III стадиях доза метотрексата составляет 500 мг/м², при IV стадии - 1000-5000 мг/м² в виде 24-36 часовой внутривенной инфузии.

Помимо этого, в блоке А назначают ифосфамид 800 мг/м^2 с MESNA ежедневно в течение 5 суток, везпид (VP-16) 100 мг/м^2 - в 4 и 5 дни и цитозар по 150 мг/м^2 2 раза в сутки в 4 и 5 дни. а также дексаметазон 10 мг/м^2 ежедневно 5 дней.

В блоке В, кроме метотрексата 500 мг/м^2 и дексаметазона 10 мг/м^2 , назначают циклофосфан по 200 мг/м^2 с MESNA ежедневно 5 дней, адриабластин по 25 мг/м^2 к 4 и 5 дни.

В блоках АА и ВВ все препараты назначаются в тех же дозах, за исключением метотрексата до 5000 мг/м^2 в первый день внутривенно, капельно в течение 24 часов и винкристина $1,5 \text{ мг/г}$ в первый день внутривенно, струйно.

Несмотря на плохой прогноз злокачественного гистиоцитоза у детей, даже при III-IV стадиях этого заболевания получены достаточно убедительные результаты лечения, нацеленные на длительные ремиссии и полное выздоровление больного (Л.А.Махонова, 1997).

Таким образом, гистиоцитозы у детей представляют собой широкий спектр заболеваний, различающихся между собой не только по клиническому течению и степени зрелости пролиферирующих элементов системы мононуклеарных фагоцитов, но и по подходам к лечению и прогнозу. Дальнейшее изучение биологических особенностей данной группы заболеваний нацелит на новые подходы к лечению этой патологии.

Глава пятнадцатая. ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей является одной из сложных и нерешенных проблем в нейроонкологии. Между тем их частота достигает 15-17% (Д.С.Футер, 1958; И.С.Бобчин, 1958, 1967, Сше, 1958) от общего числа всех онкологических больных детского возраста и занимает у них второе место после лейкозов.

Незаконченность морфологического развития и формирования головного мозга, незрелость дифференцирующихся клеток коры, подкорки и глиальной ткани, а также незавершенность формирования мозговых оболочек, сосудистой и ликворной систем, создают определенные предпосылки к наиболее частому развитию у детей опухолей нейроэктодермального ряда, а именно медуллобластом и астроцитом мозжечка, эпендимом IV желудочка, олигодендроглиом больших полушарий и мультиформных спонгиобластом (глиобластом) ствола мозга и др.

Второе место после нейроэктодермальных опухолей у детей занимают опухоли гипофизарного ряда - краниофарингиомы. В небольшом проценте случаев встречаются менингиомы, ангиоретикуломы, саркомы и дермоиды.

Из всех вышеуказанных опухолей только медуллобластомы, эпендимобластомы и саркомы склонны к метастазированию. Причем, медуллобластомы и эпендимобластомы метастазируют в пределах центральной нервной системы, между тем как саркомы головного мозга могут метастазировать в кости, мышцы и внутренние органы.

Опухоли головного мозга у детей, как и у взрослых, развиваются в различных отделах полости черепа и в зависимости от локализации подразделяются на супратенториальные, располагающиеся над мозжечковым наметом, растущие в пределах больших полушарий и гипофизарной области, и субтенториальные, локализующиеся в задней черепной ямке, главным образом в мозжечке, полости IV желудочка и стволе мозга.

В отличии от взрослых у детей субтенториальные опухоли встречаются в 2 раза чаще супратенториальных. Причем одной из

характерных особенностей опухолей головного мозга у детей является непропорционально крупные их размеры по отношению к объему и весу головного мозга ребенка, а также склонность зрелых и доброкачественных опухолей к кистообразованию (кистозные астроцитомы, краниофарингиомы, ангиоретикуломы, нередко даже менингиомы) и обызвествлению.

Следующей особенностью опухолей головного мозга у детей является преимущественный их рост вокруг центральной оси и желудочковой системы, где в период онтогенеза особенно выражены процессы расщепления, смыкания и отшнуровывания (Л.И. Смирнов, 1951).

Склонность к росту опухолей по ходу расположения желудочковой системы, в сочетании с высокой гидрофильностью мозговой ткани, является причиной развития у детей вторичной гидроцефалии, которая наблюдается не только при локализации опухоли в задней черепной ямке, но и довольно часто при супратенториальной ее локализации. Причем чем меньше ребенок, тем резче бывает выражена водянка головного мозга, которая иногда занимает ведущее положение в клинической картине заболевания.

Описывая клиническую картину опухолей головного мозга у детей следует указать, что она, как и у взрослых, характеризуется сочетанием общемозговых, очаговых и общесоматических симптомов. Все они в значительной мере определяются локализацией новообразования по отношению к функционально важным структурам головного мозга, к его ликворопроводящим путям и крупным венозным магистралям. Однако несмотря на сходство, симптоматология и клиническое течение опухолей головного мозга у детей отличаются от взрослых значительным своеобразием.

Начальный период заболевания, протекающий в большинстве случаев скрыто и бессимптомно, отличается у детей тем большей продолжительностью, чем меньше ребенок. Поэтому диагноз заболевания устанавливается поздно, когда опухоль достигает значительных, зачастую очень больших размеров по сравнению со взрослыми и с объемом головного мозга ребенка.

Клиническое течение опухоли у детей характеризуется частыми сменами внезапных улучшений и ухудшений. Продолжительные ремиссии, во время которых ребенок может казаться совершенно здоровым, внезапно сменяются резкими тяжелыми гипертензионно-гидроцефальными кризами и угрожающими стволовыми симптомами.

Общемозговые симптомы у детей в большинстве случаев выявляются раньше очаговых и обычно доминируют над ними. Причем, чем ближе опухоль располагается к срединной линии, к ликворопроводящим путям и венозным магистральям, тем более значительно выражены общемозговые и гипертензионно-гидроцефальные симптомы, затушевывающие очаговую симптоматику. Наоборот, чем дальше опухоль располагается от ликворопроводящих путей и венозных магистралей и чем ближе к центральным извилинам, пирамидному тракту и стволу мозга, тем очаговая симптоматика раньше и рельефней выступает на фоне слабо выраженных, а иногда и вовсе отсутствующих общемозговых симптомов. Последние клинически проявляются истончением и деформацией от давления эластичных костей детского черепа и раздвиганием их вдоль несросшихся и неокостеневших швов; появлением при перкуссии черепа "звука треснувшего горшка"; сетью расширенных подкожных вен, ясно просвечивающих сквозь тонкий конец висков, лба и переносицы; головной болью, рвотой, гипертензионными кризами, застойными дисками зрительных нервов; краниографическими изменениями в виде гипертензионно-гидроцефального истончения и деструкции костей черепа; изменениями биохимического и цитологического состава ликвора, полученного при люмбальной пункции.

Все эти симптомы возникают в результате воздействия на головной мозг нарастающего внутричерепного давления, связанного с ростом опухоли в полости черепа, прогрессирующей компрессии и дислокации головного мозга, особенно стволового отдела, ликворных и крупных венозных магистралей и возрастающего расстройства ликворо- и кровообращения.

Среди общемозговых симптомов у детей раннего возраста особенно трудно диагностировать головную боль. Ведь ребенок в первые годы жизни не в состоянии выразить словами свою жалобу и о появлении головной боли можно судить только по его поведению (общее беспокойство, пронзительный крик, хватание за голову, держание рук на голове, растирание лица и т.д.). У детей головная боль носит преимущественно приступообразный характер, она подвержена ремиссиям и имеет тенденцию к постоянному нарастанию интенсивности. На высоте ее приступов появляется рвота.

Возникновение рвоты при опухолях головного мозга может быть связано как с повышением внутричерепного давления

(гипертерзионная рвота), так и с непосредственным раздражением рвотного центра дна IVжелудочка (ядерная рвота) и вестибулярных ядер (вестибулярная рвота). Только при внутрижелудочковой локализации опухоли рвота может быть первым изолированным симптомом.

В поздней стадии заболевания, когда опухоль располагается в полости желудочков или, в силу больших размеров, оказывает давление на верхние отделы ствола, появляются тяжелые гипертензионные кризы с типичной картиной дещеребрационной ригидности.

Гипертензионный криз у детей протекает тяжелее, чем у взрослых, и сопровождается головной болью, тошнотой, многократной рвотой, двигательным возбуждением, расстройствами сердечно-сосудистой деятельности (брадикардия, тахикардия, аритмия, резкие колебания артериального давления) и нарушением дыхания.

Застойные диски зрительных нервов, объективно указывающие на венозную застой и повышение внутричерепного давления, являются одним из ведущих общемозговых симптомов в диагностике опухолей головного мозга у детей. Несмотря на сравнительно позднее развитие и еще более позднее выявление изменений на глазном дне, застойные диски встречаются у 86-90% больных (А.П.Ромоданов, 1963), страдающих этим заболеванием. Они часто сочетаются с другими, уже резко выраженными общемозговыми симптомами, когда наступает почти полная блокада ликворных путей.

Застойный диск зрительного нерва развивается медленно, проходя пять стадий: I - начальный застойный диск; II - выраженный застойный диск; III - резко выраженный застойный диск; IV - истинный диск в стадии атрофии; V - атрофия зрительного нерва (В.И.Самойлод, 1985).

Нарастание застойных дисков на глазном дне стоит в прямой связи с нарастанием обще мозговых и очаговых симптомов заболевания, т.е. в прямой типе и мост оі нарушения циркуляции в венозной системе и ликворопроводящих путях головного мозга.

Сравнительно редко у детей, в отличие от взрослых, обнаруживаются осложненные застойные диски зрительных нервов, клинически проявляющиеся битемпоральным сужением полей зрения. Вероятно, действительная частота их значительно выше, но

выявить у детей битемпоральную гемианопсию обычно чрезвычайно трудно.

К общемозговым симптомам у больных с опухолями головного мозга относятся и белково-клеточная диссоциация, обнаруживаемая обычно в поясничном ликворе, т.е. увеличение содержания белка (альбуминов, глобулинов) при нормальном или слегка повышенном цитозе (Г.П.Бургман, Т.Н.Лобкова, 1968). Однако преобладание в детском возрасте опухолей субтенториальной локализации, при которых поясничные пункции, как правило, противопоказаны, диагностическое значение этого симптома в значительной мере обесценивается, тем более, что при опухолях задней черепной ямки в вентрикулярном ликворе белково-клеточная диссоциация выражена обычно слабо. Тем не менее ценность этого симптома заметно повышается в диагностике супратенториальных опухолей и, особенно, у тех детей, у которых опухоль прорастает ликворные пространства.

Распознавание локализации опухоли мозга становится возможным на основании очаговых неврологических симптомов.

Очаговые неврологические симптомы по мнению И.Я.Раздольского (1954), являются отражением нарушения функций определенных отделов мозга или функций тех или иных черепных нервов. Очаговые симптомы делятся на первичные (или прямые), первично-очаговые и вторичные (или непрямые), вторично-очаговые.

Под первичными очаговыми симптомами понимают локальные симптомы раздражения или выпадения функций, той или иной структуры, наличие которых принято считать характерным для поражения определенной области мозга и которые возникают в результате прямого воздействия опухоли на ткань мозга.

Под вторичными симптомами или симптомами по соседству (коллатеральными) называют нарушения функций отделов мозга, располагающихся вблизи, по соседству, но "вне отделов мозга, непосредственно пораженных опухолью" (И.Я.Раздольский, 1954). Симптомы по соседству обусловлены реакциями вблизи от основного патологического очага, возникающими в ткани мозга в результате вторичных дисциркуляторных или дегенеративно-токсических процессов. К таким симптомам могут быть отнесены, например, симптомы со стороны продолговатого мозга и моста при опухолях мозжечка, моторные джексоновские припадки при поражении премоторной зоны и т.д.

Очаговые симптомы головного мозга у детей характеризуются малой клинической выраженностью очаговых выпадений и имеют свои особенности: двигательные расстройства при опухолях больших полушарий преобладают над чувствительными и другими симптомами выпадения центральной нервной системы; двигательные выпадения менее стойки и глубоки чем у взрослых; отсутствуют расстройства речи и психические нарушения при вовлечении в патологический процесс лобной доли левого полушария; не выявляются многие симптомы (акалькулия, аграфия, алексия, агнозия, апраксия), помогающие топической диагностике опухолей больших полушарий у взрослых; сравнительно редко поражаются черепно-мозговые нервы при опухолях больших полушарий.

Наиболее характерным симптомом при лобной локализации опухоли у детей является центральный парез мимических мышц нижней половины лица на противоположной стороне с характерной сглаженностью носогубной складки. Этот симптом нередко является единственным симптомом выпадения на фоне легкого повышения сухожильных рефлексов на стороне пареза мимической мускулатуры.

Несомненным признаком поражения левой лобной доли, как известно, принято считать наличие моторной афазии, возникающей при повреждении корковых структур речедвигательного анализатора в районе заднего отдела третьей лобной извилины. Но, как указывалось выше, у детей речевые нарушения, в силу недостаточной еще дифференциации левого полушария и высоко развитых компенсаторных возможностей коры больших полушарий, наблюдаются очень редко.

Также редки у детей психические нарушения, джексоновская Эпилепсия, начинающаяся с поворота головы и глазных яблок в противоположную сторону от ОЧАГ поражения, аносмия и гипосмия на стороне локализации опухоли

Область центральных извилин и гемисферная доля являются наиболее частой локализацией опухолей больших полушарий в детском возрасте, которые в силу своих крупных размеров обычно полностью поражают обе эти области вместе.

Опухоль данной локализации клинически проявляется эпилептическими припадками джексоновского типа, парезами конечностей и нарушениями поверхностной чувствительности (тактильной, температурной и болевой). Сложные и дифферен-

цированные виды глубокой чувствительности (мышечно-суставное и двумерно-пространственное чувство, нарушение схемы тела, апраксия позы), характерные для опухолей верхней теменной доли у взрослых, у детей отсутствуют.

Наиболее достоверными симптомами опухоли левой височной доли у правши являются сенсорная и амнестическая афазия, однако у детей наблюдается только амнестическая афазия. Она носит непостоянный характер, выявляется более четко на высоте гипертензионного криза и сглаживается в период ремиссий.

Наиболее частым из первых симптомов опухоли височной доли у ребенка следует считать эпилептические припадки очагового (фокального) типа, которые в большинстве случаев клинически расцениваются как общие эпилептические припадки. Появлению припадков предшествует аура в виде чувства страха головокружения, болей в животе или области сердца. При данной локализации опухоли может наблюдаться псевдоцеребеллярная височная атаксия, возникающая вследствие поражения височно-мостомозжечкового пучка (Тюрка). В отличие от взрослых височная атаксия не носит каких-нибудь характерных особенностей и в основном не отличается от мозжечковой. Больные дети при ходьбе неустойчивы, широко расставляют ноги, шатаются в обе стороны, имеют двусторонние мозжечковые симптомы.

Диагностика опухолей височных долей у детей в большинстве случаев представляет значительные трудности из-за сходства симптоматики с часто встречающейся у них опухолью мозжечка. Поэтому для уточнения диагноза обычно пользуются электроэнцефалографией и рентгенорадиологическими методами исследований,

Опухоли затылочной доли у детей встречаются крайне редко. Симптоматология этих опухолей, как известно, выражается в типичных нарушениях зрительных функций в сочетании с симптомами смежных областей и общими мозговыми симптомами. Поражение опухолью коры в области зрительного анализатора обычно сопровождается фотопсиями, появляющимися в противоположных полях зрения обоих глаз и сменяющимися впоследствии гомонимной контралатеральной гемианопсией. Однако следует подчеркнуть, что выявление этого единственного надежного очагового симптома затылочной доли у детей младшего возраста связано с большими трудностями.

При первичных опухолях боковых желудочков мозга у детей надо выделить три основные группы очаговых симптомов: полушарные, подкорково-стволово-мозжечковые и краниобазальные (Г.О.Мжаванадзе, 1985). Эти симптомы носят чаще вторичный гидроцефальный и дислокационный характер и их появление зависит в большей степени от выраженности гидроцефалии, распространенности и характера процесса и в меньшей степени - от локализации опухоли в каком-либо отделе бокового желудочка.

Полушарные симптомы при данной локализации опухоли проявляются двигательными нарушениями в конечностях, чаще гемипарезом в одноименной руке и ноге. Характерно, что у детей парезы никогда не достигают степени плегии.

Подкорково-стволово-мозжечковые симптомы разнообразны и свидетельствуют о заинтересованности в патологическом процессе различных анатомических образований задней черепной ямки. Все они будут приведены при описании опухолей соответствующей локализации (мозжечок, ствол, мостомозжечковый угол).

Что касается краниобазальных симптомов, то они проявляются двусторонними парезами I,V,VI,VIII и XII пар черепно-мозговых нервов, которые встречаются в различных сочетаниях. Однако такое двустороннее поражение нервов не имеет большого диагностического значения для выявления характера и локализации патологического процесса.

Среди опухолей супратенториальной локализации, развивающихся в хиазмально-селлярной области и относящихся к опухолям гипофизарного ряда, особое место занимает краниофарингиомы (опухоль кармана Ратке, опухоль Эрдгейма, опухоль гипофизарного хода и т.д.). Исходным пунктом ее возникновения и развития в 90% случаев является серый бугор, воронка гипоталамуса и стебель гипофиза, т.е. образования, располагающиеся над диафрагмой турецкого седла. При таком супраселлярном расположении краниофарингиом, клиническая картина болезни характеризуется сложным сочетанием угнетения эндокринной функции гипофиза, выделяющего гормоны роста, половые и тройные гормоны, с дисфункцией гипоталамической области, контролирующей вегетативно-обменные функции организма, и сдавлением хиазмы зрительных нервов. Совокупность этой основной триады синдромов выражается у детей в резком отставании в росте, инфантилизме, адипозо-генитальной дистрофии, микседематозе, гипoadреналинизмом, артериальной гипотонии, гипотермии, снижении зрения, связанном

с первичной атрофией зрительных нервов и хиазмальным синдромом.

Очаговая неврологическая симптоматика при такой локализации опухоли может проявляться в незначительной анизокории, легком парезе отводящих, реже глазодвигательных нервов, а также в двустороннем нарушении обоняния.

При ретроселлярном направлении роста опухоли выявляются более отчетливые симптомы пареза глазодвигательных нервов (III пара), вертикального пареза взора вверх (четверохолмие), четкая анизорефлексия или спастический гемипарез с патологическими стопными рефлексамии.

При параселлярном направлении роста краниофарингиомы появляется односторонний синдром Горнера-Клод Бернара, парез глазодвигательного нерва, экзофтальмия на почве сдавления опухолью кавернозного синуса. Поражение остальных черепно-мозговых нервов (V, VII, IX, X) наблюдается редко.

Средняя линия задней черепной ямки, в частности червь мозжечка, является наиболее частым местом исходного роста опухолей в детском возрасте.

Очаговые симптомы при опухолях червя мозжечка выявляются раньше, чем при опухолях, локализующихся в полушариях мозжечка, и проявляются, в первую очередь, нарушениями походки, статики и общим снижением мышечного тонуса. Нарушение координации движения в конечностях наступает позже и выражено значительно слабее, если опухоль в процессе своего роста не захватывает полушарий мозжечка.

При поражении опухолью червя и полушарий мозжечка нарушение походки, статики и другие мозжечковые симптомы достигают значительной степени. Стато-кинетические расстройства преобладают над атаксическими. При этом часто отмечаются симптомы поражения ствола и черепных нервов (V, VI, VII, X, XII) в виде нарушения глотания и расстройств речи (дизартрии).

В тех случаях, когда опухоль локализуется в одном из полушарий мозжечка, не затрагивая среднюю линию, основными очаговыми симптомами ее являются снижение мышечного тонуса и одностороннее нарушение координации движений (пальце-носовая проба, коленно-пяточная, проба на диадохокинез). Обычно больные при ходьбе широко расставляют ноги и отклоняются в сторону опухоли, сравнительно редко теряя возможность к самостоятельному передвижению. В позе Ромберга неустойчивы

(с тенденцией отклоняться в сторону пораженного полушария), но не падают, как это бывает при срединной локализации опухоли (в черве). Помимо указанных мозжечковых симптомов, часто наблюдаются интенционное дрожание и нистагм, выявляемые обычно на стороне поражения.

Из черепно-мозговых нервов чаще и раньше всего вовлекаются в процесс **VIII** и **VI** нервы, поражение которых большей частью бывает односторонним. Сравнительно часто страдает функция **V** нерва также на стороне патологического очага. Другие черепно-мозговые нервы (**VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**) в патологический процесс вовлекаются редко.

По данным литературы, клиническая картина при опухолях, исходящих из дна **IV** желудочка, в основном характеризуется поражением черепно-мозговых нервов, ядра и волокна которых заложены на дне ромбовидной ямки. Первое место по частоте поражений занимают ядерные образования **IX**, **X** и **VIII** нервов, на втором месте - поражения **VI** и реже - **V** и **VIII** нервов. Первыми симптомами заболевания в 70% случаев являются очаговые - изолированная рвота или рвота с висцеральными кризами. При отоневрологическом обследовании выявляется угнетение вестибулярного кохлеарного аппаратов и укорочение костной звукопроводимости.

Опухоли ствола у детей встречаются значительно чаще, чем у взрослых, и составляют 8,7% (А.П.Ромоданов, 1963) всех опухолей головного мозга. Они чаще всего локализируются в среднем мозгу, несколько реже - в варолиевом мосту и значительно реже - в продолговатом мозгу. Топическая диагностика этих опухолей представляет большие трудности, так как описанные в литературе синдромы поражения ствола могут дать представление о локализации опухоли лишь в начальных стадиях заболевания. При далеко зашедших процессах можно установить расположение патологического процесса **лишь** на основании подробных анамнестических данных, которые нсно можно собрать у детей. Кроме того, установление правильного топического диагноза часто затруднено из-за анатомо-физиологических особенностей их черепа и головного мозга.

У большинства детей с новообразованиями в области среднего мозга заболевание начинается с очаговых симптомов в виде изменений функций глазодвигательных нервов: угнетение зрачковых реакций или деформаций зрачков, птоз век, ограничение

движения глазных яблок кнутри и кверху. Вскоре к ним присоединяются ослабление слуха, вплоть до полной глухоты, но вестибулярная возбудимость при этом сохраняется, а нередко значительно повышается.

При распространении опухоли в основание ножки мозга развиваются явления спастического гемипареза в противоположных конечностях с участием в патологической реакции III пары черепно-мозговых нервов (симптомокомплекс Вебера и Бенедикта).

Опухоль, поражающая мозговую ножку и четверохолмие, вызывает прогрессирующее нарастание ядерного поражения глазодвигательного нерва и перекрестного пареза конечностей, сочетающихся нередко с дрожанием, атаксией и перекрестным расстройством чувствительности. При росте новообразования кверху и кнаружи, т.е. при вовлечении в патологический процесс покрышки и красного ядра, появляется ритмический тремор конечностей и мозжечковые расстройства, а иногда и перекрестная гипалгезия.

В далеко зашедшей стадии заболевания, при двусторонней локализации опухоли в области среднего мозга, в результате надядерного поражения IX, X и XII пар черепно-мозговых нервов, выявляются псевдобульбарные расстройства (носовой оттенок речи, расстройства глотания, дизартрия).

Как видно из изложенного, клиническая картина опухолей головного мозга у детей весьма разнообразна и зависит от анатомо-физиологических особенностей организма, локализации, величины и характера роста опухолевого процесса. Однако длительность благоприятного состояния, малая клиническая выраженность и нестойкость очаговых выпадений, на фоне выраженных вторичных общемозговых и стволовых симптомов, зачастую затрудняют определение характера и локализации патологического процесса в головном мозгу детей и побуждают к проведению рентгено-радиологических методов исследования.

Рентгенологическому методу исследования отводится видное место в распознавании опухолей головного мозга. Данный метод включает ряд рентгенологических методик, условно подразделяемых на бесконтрастные (обзорная краниография, простая и компьютерная томография) и контрастные методы исследования ликворо-содержащих пространств и сосудов головного мозга (пневмоэнцефалография и ее модификации, вентрикулография, ангиография).

Рентгенологические изменения костей черепа при опухолях мозга неоднородны. Наибольшее диагностическое значение среди них имеют: 1) общие изменения костей черепа (гипертензионно-гидроцефальные признаки); 2) местные изменения костей черепа и 3) интракраниальные обызвествления.

Достоинствами краниографии являются относительная простота, безопасность и доступность ее применения на ранних этапах диагностического процесса - догоспитальном, в поликлинике.

Недостатком краниографического метода является его ограниченная диагностическая возможность: краниографические признаки наблюдаются лишь у половины больных с опухолями головного мозга.

Рентгенологически при опухолях больших полушарий у детей и подростков в костях черепа обычно определяются выраженные гидроцефальные и гипертензионные изменения. К ним относятся следующие: расхождение костных швов (особенно коронарного), увеличение размеров турецкого седла, остеопороз его спинки и дна, выраженные пальцевые вдавления, изредка расширение диплоэтических вен, которые в норме у детей не выражены. Кроме того, на краниограммах нередко удается выявить истончение костей свода черепа, сопровождающееся иногда местным узурированием ее и реже - участками ее резорбции.

Нередко при арахноидэндотелиомах, олигодендроглиомах, краниофарингиомах у детей на рентгенограммах костей черепа можно наблюдать отложение в ткань опухоли солей кальция (большие компактные очаги обызвествления).

У детей и подростков с опухолями задней черепной ямки на прицельном снимке в заднем полуаксиальном положении (по Альшшулю) можно обнаружить остеопороз гребешка затылочной кости и узуру заднего края большого затылочного отверстия (симптом Бабчина).

Наиболее информативными рентгенологическими методами исследования являются контрастные методы исследования ликворосодержащих пространств и сосудов головного мозга. К ним относятся пневмоэнцефалография (ПЭГ), цистернография (ЦГ), вентрикулография (ВГ) и ангиография (АГ).

Пневмоэнцефалография - это наиболее распространенный способ контрастирования воздухом (или другим газом) ликворных пространств полости черепа и головного мозга в диагностических целях. Она позволяет: 1) выяснить проходимость ликворных путей

и установить уровень и характер окклюзии желудочковой системы; 2) визуализировать конфигурацию и топографию желудочковой системы, а по деформаций и дислокации последней получить косвенные признаки наличия объемного внутричерепного процесса; 3) установить наличие гидроцефалии и уточнить ее характер; 4) определить состояние субарахноидального пространства.

Противопоказаниями к ПЭГ являются: 1) внутричерепная гипертензия, 2) локализация опухоли в задней черепной ямке, височной доле и III желудочке; 3) тяжелое общесоматическое состояние.

Указанные состояния таят в себе опасность дислокации мозга с вклинением и ущемлением стволового отдела мозга и височной доли в щели Биша, в тенториальном и в большом затылочном отверстиях.

Цистернография - вариант ПЭГ, позволяющий распознать базально развивающееся интракраниальное новообразование, особенно в тех случаях, когда обычная энцефалография и ангиография не дают положительных результатов.

При интраселлярных опухолях, растущих супра- или ретро-селлярно, часто образуется дефект заполнения в области передних или задних отделов хиазмальной, а также межножковой цистерны, хорошо выявляемых при пневмоцистернографии.

Вентрикулография производится путем введения контрастного вещества (воздух, кислород, тяжелый контраст) в желудочковую систему головного мозга. Вентрикулография производится в тех случаях, когда ПЭГ не могла быть выполнена при наличии противопоказаний.

Опухоли супратенториальной локализации на вентрикулограмме в передней проекции проявляются изменением конфигурации бокового желудочка со сдавлением его на стороне опухоли, вплоть до полного исчезновения его тени, и смещением всей желудочковой системы в сторону неповрежденного полушария. На основании деформации и дислокации переднего, заднего или нижнего рогов бокового желудочка на боковой вентрикулограмме обычно удается уточнить локализацию опухоли по отношению к доле мозга.

Церебральная ангиография - метод исследования головного мозга путем введения контрастного вещества в сосудистое русло с последующим проведением серийных рентгеновских снимков, выполненных через определенный промежуток времени, чтобы

выявить все фазы кровотока (артериальную, капиллярную, венозную).

V_{-}^{\wedge}

Ангиография позволяет: 1) выявить наличие объемных процессов; 2) определить топографию и объем опухоли; 3) установить степень васкуляризации новообразования; 4) уточнить связь опухоли мозга с крупными питающими артериями, дренирующими венами, синусами, что имеет немаловажное значение для выбора метода последующего хирургического вмешательства.

Противопоказания к ангиографии: 1) непереносимость организмом контрастного вещества, 2) злокачественная форма гипертонической болезни.

Оценка данных ангиографии сводится к выявлению различных изменений положения сосудов мозга и собственной сосудистой сети опухоли.

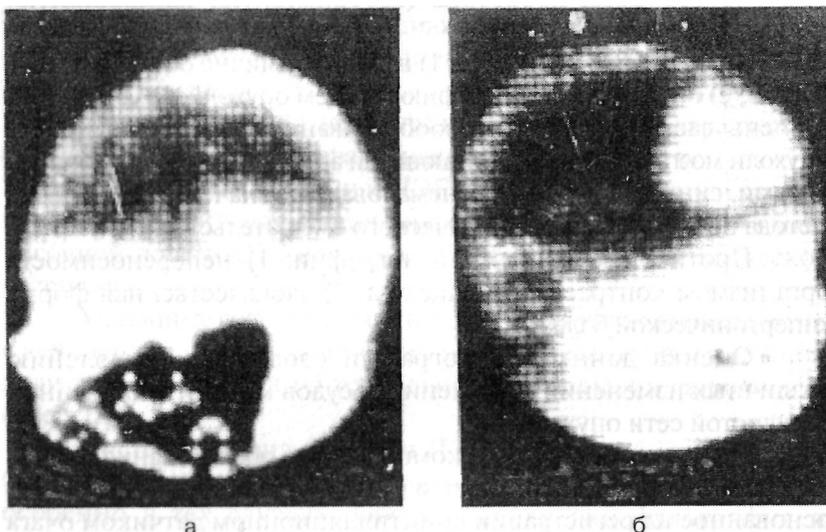
Неотъемлимой частью комплексного обследования нейрохирургических больных является радионуклидное сканирование, основанное на регистрации сцинтиляционном датчиком очага накопления радиофармпрепарата в опухолевой ткани. У детей данное исследование стало применяться лишь с появлением короткоживущих изотопов (^{99m}Tc -пертехнетат), значительно снизивших лучевую нагрузку.

Сцинтиграфически опухоли головного мозга могут проявляться высококонтрастными, средне- и низкоконтрастными очагами.

Радионуклидное сканирование позволяет определить размеры, форму и локализацию очага по отношению к анатомическим образованиям черепа и топографии головного мозга, если опухоль будет не менее 2,5 см в диаметре (рис. 43 а,б).

Особое место в диагностике опухолей головного мозга у детей занимает компьютерная томография (КТ). В отличие от существующих рентгенорадиологических методов исследования она позволяет визуализировать локализацию, величину, анатомо-топографическое соотношение опухоли со структурами мозга, а также наличие и степень распространения перифокального отека.

Метод основан на измерении показателей поглощения рентгеновских лучей интракраниальными структурами с последующим построением по этим параметрам "среза" головного мозга на ЭВМ и воспроизведением его на телевизионном экране.



Р и с. 43. Сцинтиграммы головного мозга при различной локализации опухолевого процесса: а) в лобной области правого полушария; б) в медиобазальных отделах височной области левого полушария.

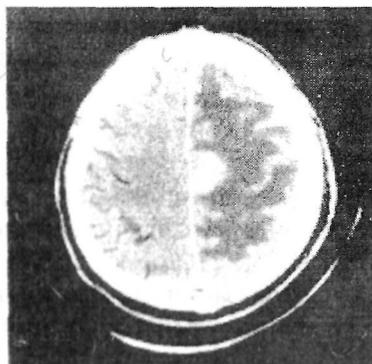
На компьютерных томограммах опухоли проявляются очагами равномерно повышенной (рис. 44а), неравномерно повышенной (рис. 44 б) и низкой плотности (рис. 44в).

Следует отметить, что самый современным методом диагностики опухолей головного мозга является ядерно-магнитно-резонансная (ЯМР) томография.

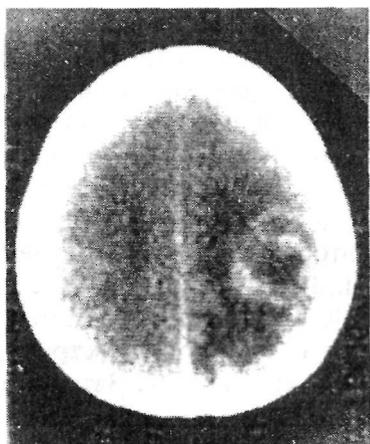
Метод основан на измерении показателей распределения плотности ядер водорода (протонов) в веществе мозга и регистрации некоторых их физических характеристик, в частности, времени релаксации.

В отличие от КТ, ЯМР-томографическое изображение дает информацию об изучаемых тканях не только анатомического, но и физикохимического характера. ЯМР-спектроскопия позволяет оценивать одновременно структуру и метаболизм мозга, получать данные об уровне энергетических и ферментативных процессов в мозге. Однако перед ее производством необходимо помнить, что применяемые в магнитном поле высокочастотные импульсы небезопасны для лиц с повышенной судорожной готовностью мозга, а также при сердечных аритмиях.

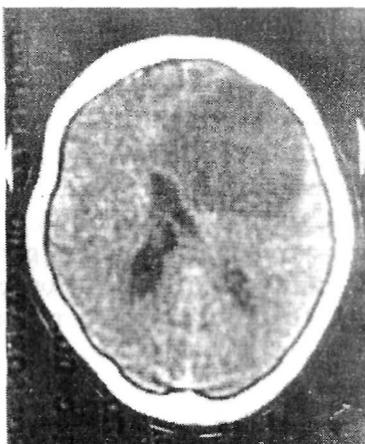
Р и с. 44а. Опухоль левой верхней теменной доли равномерно повышенной плотности. Генерализованный отек левого полушария. Субарахноидальные щели правого полушария резко расширены за счет атрофии мозга.



а



б



в

Р и с. 44б. Опухоль левой теменной доли округлой формы с зоной уплотнения по краям и низкой плотностью в центре ("корона - эффект"). Выраженный отек головного мозга, больше левого полушария.

Р и с. 44в. Опухоль левой лобно-височной области низкой плотности. Денситометрически границы зоны опухоли и отека головного мозга определить невозможно. Регионарное расширение правого бокового желудочка.

Таким образом, информация, полученная при проведении рентгенорадиологических и ЯМР-томографических методов исследования с учетом клиники заболевания, позволит практическому врачу не только диагностировать опухоль головного мозга, но и уточнить ее локализацию, величину, характер роста,

степень васкуляризации, источник кровоснабжения, а также уровень энергетических и ферментативных процессов в ней. Такая информация необходима для правильного выбора методов лечения.

Опухоли головного мозга у детей, как и у взрослых, подлежат хирургическому лечению. Однако в современных условиях под хирургическим лечением опухолей вообще и головного мозга в частности, следует понимать не только оперативные вмешательства, радикальные и паллиативные, но и комбинированные с ними методы лучевой, гормональной, химио- и медикаментозной терапии.

Показания к операции при этом заболевании очень широки и, за некоторыми исключениями, охватывают почти всех детей с подобным диагнозом.

При радикальных операциях опухоль удаляется тотально или субтотально. К паллиативным операциям относятся декомпрессивная трепанация черепа и образование шунтов между расширенными желудочками мозга и субарахноидальным пространством для отвода ликвора и снятия симптомов гидроцефалии. В послеоперационном периоде хирургическое лечение дополняется лучевой терапией (Б.В.Лебедев и др., 1981).

С целью оптимизации лучевого лечения при медуллобластомах и эпендимоммах ряд авторов предлагает методику облучения всей ЦНС (H. Bloom et al., 1975). При облучении детей раннего возраста доза составляет 40-45 Гр. По этой методике облучение головного мозга ведется с двух полей (встречных боковых) до суммарной дозы 30 Гр за 5 недель. Затем поля уменьшаются и в облучаемый объем включается задняя черепная ямка и III желудочек. Облучение продолжается вновь с двух встречных полей, но с применением клиновидных фильтров. После этого поле вновь уменьшается до размеров облучаемой опухоли.

С целью лекарственной терапии с положительным эффектом используется метотрексат (интратекальное введение) и препараты нитрозомочевины (V. Levin и соавт., 1976; T. Reagan и соавт., 1976), Последние (BCNU и CCNU), в отличие от других препаратов, проникают через гематоэнцефалический барьер и в силу этого обладают способностью поражать опухоли головного мозга.

Прогноз опухоли мозга у детей всегда серьезен и зависит от ее локализации, гистологической структуры и стадии заболевания, в которой установлен диагноз.

Глава шестнадцатая. НЕФРОБЛАСТОМА (ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА)

Опухоль Вильмса, или нефробластома (эмбриональный рак почки, аденосаркома почки, эмбриональная нефрома, сменная опухоль почки), происходит из развивающихся тканей почек, метанефрогенетического ростка. Это высокозлокачественная эмбриональная опухоль. Она является наиболее частным злокачественным новообразованием мочеполового тракта у детей и составляет 7-8 случаев на 1 миллион детей в возрасте от 1 до 14 лет (Joung и Miller, 1975). Средний показатель равняется 7,3 для таких стран, как Австралия, Великобритания, Голландия, Италия, США, Финляндия, Швеция. При этом наибольшее значение для этого показателя зарегистрировано в Финляндии (9,5) и наименьшее в Великобритании (5,1).

Частота нефробластомы среди мальчиков и девочек примерно одинакова.

Эта опухоль, известная еще под 53 названиями, является одной из наиболее распространенных новообразований детства (7% всех злокачественных новообразований у детей). Наиболее, часто нефробластома обнаруживается в возрасте до 5 лет (80%), хотя обычно возникает раньше, нередко уже во внутриутробном периоде. У детей старшего возраста (10 лет и старше) нефробластома диагностируется значительно реже, не более, чем в 3% случаев (В.И.Лебедев,1985). По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает нефробластомой 18000 детей.

В настоящее время в научной медицинской литературе осталось практически два названия этого новообразования: "опухоль Вильмса" (по имени немецкого хирурга Макса Вильмса, описавшего ее в 1899 г.) и "нефробластома", которые применяются в равной степени.

Одно из ранних описаний нефробластомы связано с тем, что женщина не могла родить, так как ПЛОД имел огромные размеры. При исследовании извлеченного плода **ВЫЯСНИЛОСЬ**, что у него была опухоль Вильмса. Опубликовано несколько таких наблюдений, хотя случаи нефробластомы у плода, по-иидимом\, речки

Ю.В.Гулькевич и Т.С.Рабцевич (1964) на 4000 вскрытий плодов и новорожденных не обнаружили их. Вместе с тем, J.Shahklin и соавт. (1969) на 471 вскрытие встретил 2 нефробластомы. Авторы приводят данные, указывающие, что общая частота выявления нефробластом на вскрытиях трупов детей до 4-месячного возраста составляет 0,42%.

Сообщения об опухолях Вильмса у плодов и новорожденных приводят Н.С.Торгушина и соавт. (1979), К.Л.Волченко и соавт. (1979), Н.И.Попова и соавт. (1979) и др.

Есть наблюдения нефробластомы, выявленной у недоношенных детей. Так, Н.И.Попова и соавт. (1979) приводят наблюдение недоношенного ребенка от беременности, осложненной поздним токсикозом и острым многоводием. На вскрытии опухоль Вильмса имела большие размеры (7x8 см) и замещала правую почку, кроме того, обнаружены обширные внутрочерепные кровоизлияния (в оболочках и желудочках мозга). I.Harms и соавт. (1975) приводят наблюдение, в котором недоношенный ребенок (34 недели) был оперирован через 33 часа после рождения по поводу опухоли Вильмса слева. Лучевое и лекарственное лечение не применялось. Через 4 месяца признаков рецидива и метастазов не наблюдалось. В препарате удаленной опухоли преобладали гладкомышечные волокна, по-видимому, речь идет о мезобластической нефроме.

В наших совместных исследованиях с А. В. Леоновым и М.А.Израильской выявлен только один случай нефробластомы на 2203 вскрытия новорожденных 8-29 дней (по данным прозектур детских больниц Москвы за 1960-1975 г.г. - 0,04%).

Тщательный анализ проблемы позволяет предполагать, что нефробластомы у плодов и новорожденных встречаются гораздо чаще. Нефробластома у плодов и новорожденных редко приводит к смерти, обычно не достигает больших размеров и поэтому вовремя не диагностируется.

То, что это действительно так, хорошо иллюстрируется данными, которые приводят J.C.Bacgman, M.Kroll (1969). Анализ 306 наблюдений опухоли Вильмса, опубликованных в литературе, а также 3 собственных наблюдений указанной опухоли у детей позволил авторам выделить три группы: первая - с "точно" родовыми опухолями, которые выявлены в первые 14 дней жизни (62 наблюдения, 20,4%), вторая - с "вероятно" родовыми опухолями, обнаруженными между 3-й и 12-й неделей жизни (48

наблюдений, 15,2%), третья - с "возможно" дородовыми опухолями, выявленными между 4-м и 12-м месяцем жизни (199 наблюдений, 64,4%).

Наши собственные наблюдения позволяют не только согласиться с этими выводами, но и считать, что границу "возможного" дородового появления опухоли Вильмса можно увеличить до 5 лет, так как в возрасте 3-5 лет более 7-5% детей поступают в отделения с далеко зашедшими стадиями заболевания (огромная опухоль, метастазы в лёгкие и другие органы и ткани).

Проблема нефробластомы - наиболее изучаемая в педиатрической онкологии, однако много вопросов в ней остаются невыясненными. В последние годы большое внимание уделяется изучению генетики нефробластомы. Л.М.Шабодом, Т.В.Никоновой и М.А.Бульбулян на материале нашего отделения произведена попытка семейного онкологического анализа и возраста родителей при опухолях Вильмса. Для анализа авторы изучили 362 больных (137 москвичей и 225 иногородних) с нефробластомой (архив детей с опухолью Вильмса за 1962-1978 г.г.). Исследование выяснило, что в семье детей с опухолью Вильмса заболевания злокачественными опухолями встречаются значительно чаще, чем в контрольной группе (43% в группе москвичей и 21,7% в группе иногородних при 10,9% в контрольной группе). Злокачественные опухоли в семье матери детей с опухолью Вильмса встретились в 32,2%, в семье отца - в 19,4% наблюдений. В контрольной группе таких различий не наблюдалось (6,3% и 4,6% соответственно). Авторы считают, что семьи детей, заболевших опухолями почеч типа нефробластомы, отягощены в отношении онкологических заболеваний, причем, по-видимому, различие в пораженное™ семьи матери и отца обусловлено экстрахромосомальными факторами, в частности, трансплацентарной передачей бластоогенных агентов, которая, таким образом, прибавляется к генотипическим. Исследователи обратили внимание также на тот факт, что среди 157 иногородних детей 125 (80,5%) происходили ИЗ сельской местности или сравнительно небольших городов и у них не было (или было мало) различий в онкологической отягощенности между семьями отцов и матерей, Л.М.Шабод в связи с этим предположил, что трансплацентарно передается так называемый городской фактор (сумма вредных воздействий среди большого города). Авторы также обратили внимание на возраст родителей детей с нефробластомой. Оказалось, что матери больных детей-москвичей при их рождении

принадлежали достоверно чаще (34,9%) к группе старше 30 лет, в контрольной группе - 18,3%. У отцов это соотношение составило 48,6% и 30% соответственно. В связи с изложенным авторы рассматривают возраст как результат суммирования эффекта ряда вредных воздействий, накапливающихся в течение жизни, которые могут передаваться трансплацентарно, и с этой точки зрения возраст родителей должен приниматься как "фактор риска".

В последних сообщениях имеются определенные данные о повышенном риске развития опухоли Вильмса у детей, чьи отцы работают на химических предприятиях (Terracini, 1983).

Генетические исследования стимулировались не только общим развитием генетики, но и рядом других факторов, связанных с нефробластомой. Опубликовано много наблюдений опухоли Вильмса, обнаруженных в одной семье.

Так, Cordeto и соавт. (1980) сообщают о 5 больных (4 мальчика и 1 девочка) в возрасте 2,5 - 9 лет, состоявших в родстве. Никаких сопутствующих аномалий у них не было. У 3 из них опухоли были односторонними, и после нефрэктомии с облучением и химиотерапией дети выздоровели; у 2 умерших были двусторонние опухоли. Тщательно обследованы еще 17 членов этой семьи, из них у 16 никакой патологии не выявлено, у одной женщины обнаружена киста нижнего полюса почки.

Мы наблюдали 3 семьи, в которых нефробластома была у 2 детей. В одной семье у мальчика нефробластома сочеталась с крипторхизмом, он умер в результате метастазирования опухоли. Второй ребенок, родившийся в этой семье, был также с опухолью Вильмса, крипторхизмом и гипоспадией (также умер от метастазирования). Наглядна история и другой семьи, наблюдавшейся нами.

Общеизвестен тот факт, что нефробластома может сочетаться с различными пороками развития. Это связывается с генетическими нарушениями.

R.Miller и соавт. (1964), M.Ledlie и соавт. (1970) наблюдали врожденную аниридию у 1 из 73 детей с нефробластомой, в отличие от остальных больных с пороками развития, среди которых частота нефробластомы составила 1:50000. У одного больного опухоль Вильмса сочеталась с эмбриональной грыжей, у другого - с врожденной асимметрией скелета (R.Dargeon, 1960). Такие же наблюдения описаны И.Ф.Пожарийским (1932), МАСандлер (1959), P.Campbell(1957), J.Collins (1964) и многими другими.

R. Miller (1968) дает эпидемиологическую оценку взаимосвязи между злокачественными опухолями и врожденными дефектами развития. В частности, нефробластома нередко сочетается с аниридией и гемигипертрофией. У ряда больных с опухолью Вильмса обнаружены аномалии развития мочевой системы: гипоспадия - у 5 больных (вместо предполагаемой частоты 0,6), крипторхизм - у 11 вместо 3,3); у 18 детей были другие пороки развития. Обследуя 223 мальчика с нефробластомой, K. Miller и соавт. (1964) сделали вывод, что сочетание у них опухоли Вильмса с гипоспадией, крипторхизмом, подковообразной почкой и другими пороками развития объясняется тератогенными влияниями на уrogenитальную систему. M. Voher и соавт. (1970), R. Floom и соавт. (1975), сообщая о сочетаниях нефробластомы с пороками развития, считают, что дети с такими врожденными аномалиями, как аниридия и гемигипертрофия, подвержены заболеванию нефробластомой. Авторы утверждают, что дети с нефробластомой отличаются повышенной склонностью к аниридии и, наоборот, аниридия чаще сопровождается нефробластомой. На основании эпидемиологических исследований авторы рекомендуют детей с аниридией и гемигипертрофией включать в группу риска в связи с опасностью возникновения у них нефробластомы.

Крайне редко нефробластома сочетается с агонадизмом (F. Angstrom, 1965). O. Schaeffer (1960) наблюдал врожденное увеличение верхних и нижних конечностей у больных с опухолью Вильмса (P. Pochedly, 1971), M. Burhan и соавт. (1971) описывают редко встречающиеся пороки развития в сочетании с опухолью Вильмса. A. Knudson и H. Strong (1972) считают, что нефробластома, как и пороки развития, вызывается генетическими нарушениями.

Анализируя наблюдения трех детских онкологических учреждений, мы **ВЫЯВИЛИ** ИЗ 450 детей с нефробластомой у 47 больных (10,4%) следующие пороки развития: гипоспадию (у 3 больных), крипторхизм (у 8), асимметрию лица (у 1), кривошею (у 2), порок сердца (у 3), подковообразную почку (у 5), удвоенную почку (у 7), паховую грыжу (у 10), пупочную грыжу (у 5), другие пороки (у 9 больных).

В нашей монографии (Л.А. Дурнов, Е.А. Воинов, Ю.Е. Корпеев, 1981) приводятся сведения о том, что в детском отделении Киевского научно-исследовательского рентгено-радиологического онкологического института с 1970 по 1974 г. находилось 60 детей с нефробластомой. У 10 (16,7%) из них было 18 пороков развития,

причем у одного одновременно было 7 пороков. У этого больного в родильном доме диагностированы гипоспадия, кривошея, врожденная правосторонняя паховая и пупочная грыжи и опухоль, которая была принята за неспустившуюся почку. В дальнейшем, когда ребенок поступил в отделение (в возрасте 1 года 3 месяцев), у него было недоразвитие правой половины туловища (уменьшение в объеме правых конечностей) и выраженное плоскостопие.

Совместно с Е.Н.Сотниковой мы проводили клинико-генетическое изучение нефробластомы. В задачу входило: оценка частоты рождения детей с нефробластомой в течение нескольких лет; определение числа спорадических и семейных случаев, выявление сходства и различия фенотипического проявления у этих двух групп; оценка ряда демографических параметров в семьях больных с нефробластомой, влияющих на частоту мутаций, и оценка природы и степени связи нефробластомы с другими пороками развития с целью возможного выявления плейотропного действия гена опухоли Вильмса. Различными методами исследования и контроля проведены обследования, собраны и проанализированы сведения у 150 пробандов с нефробластомой.

Анализ полученных данных позволил проследить следующие закономерности. Среди 150 пробандов у 6 (4%) диагностирована билатеральная нефробластома. Ввиду малочисленности этой группы сравнительный анализ между группами унилатеральных и билатеральных опухолей не проводился. Статистически значимых различий пробандов по полу не отмечалось. Выявились некоторые закономерности в сезонных колебаниях частоты зачатия в контрольной группе и в группе пробандов. Если в контроле отмечается довольно монотонное распределение зачатий по месяцам (колебания составляют не более 2%), то в группе пробандов - тенденция к увеличению частоты зачатий в летний период, включая сентябрь. В сентябре число зачатий в группе пробандов достигает максимума, и она статистически достоверно различается с контрольной группой.

Анализ массы и длины тела пробандов показал статистически значимое их увеличение по сравнению с контрольными. Анализ ante- и перинатальной смертности (спонтанные аборт, мертворождения, умершие в первую неделю жизни) в семьях пробандов и контрольной группы показал, что приблизительно 20% беременностей в группе пробандов заканчивались летально в антеперинатальный период. В контрольной группе только 8%

беременностей заканчивались летально в этот же период. По-видимому, внутриутробная элиминация может сдвигать число пораженных индивидуумов в сторону их уменьшения (но не может объяснить того факта, что из 91 наблюдения нефробластомы только у одного сибса было аналогичное заболевание). Тщательный анализ частоты сочетаний пороков развития и некоторых признаков диспластичности у 40 пробандов, обследованных в детской клинике, показал, что у 23 (52%) из них наблюдаются те или иные отклонения от нормы: множественные костные деформации в сочетании с незаращением верхней губы и неба, патология мочеполовой сферы (у 5), асимметрия конечностей (у 4), асимметрия ушных раковин (у 2), косоглазие (у 1), патология зубов (у 4), гипертрофия тела (у 6) итд. Предварительные исследования, естественно, позволяют сделать вывод предварительный: несомненные факты увеличения массы и длины тела в группе пробандов - это можно рассматривать как плейотропный эффект действия гена; установлены увеличение ante- и перинатальной смертности при беременности матерей пробандов, сезонность заболевания.

Дальнейшие генетические исследования нефробластомы начинают подтверждать эти наблюдения. В совместной работе с Р.В.Рятсеп, Е.Н.Сотниковой, А.Е.Бухны, Е.Е.Погосянц данные наших исследований подтвердили высказанное А.Khudson предположение о генетической гетерогенности опухоли Вильмса. Полученные частоты распределения пробандов в зависимости от времени проявления заболеваемости не отличаются от аналогичных частот, рассчитанных А.Khudson (в 40% - наследственная нефробластома, в 60% - ненаследственная), что позволяет думать о стабильности такого распределения в этнически разных популяциях. Данные такого рода могут быть использованы в дальнейшем для выявления пробандов с наследственным и ненаследственным геном заболевания. Особенности различий в массе и длине тела при рождении пробандов позволяют рекомендовать эти количественные показатели как дополнительные фенотинические характеристики групп с ранним и поздним началом заболевш мя. Группа пробандов, у которых заболевание выявлено после 2 лет (ненаследственная нефробластома), не отличается от контрольной группы по длине и массе тела при рождении. В то же время взаимосвязь между показателями в этой группе резко нарушена. Это следует из снижения коэффициента корреляции длина - масса тела в указанной подгруппе. Причины этого явления требуют дальнейшего

изучения. Изменения длины и массы тела при рождении известны при ряде наследственных заболеваний.

Д.Н.Бочкова (1974) отмечает уменьшение массы тела при рождении детей с муковисцидозом. Аналогичный эффект наблюдается при болезни Дауна (Р.С.Патютко, 1972). В литературе также неоднократно обсуждался вопрос об изменении массы и длины тела у детей, больных лейкозами, хотя D.Mac-Mahon, J.Newill (1962) такой закономерности не выявили, а G.Fasal и соавт. установили ее. Л.М.Бернштейн, Г.А.Федореев (1977) отмечали увеличение массы и длины тела при рождении детей с лимфогранулематозом, остеогенной саркомой и опухолью Вильмса. Авторы трактовали эти данные как следствие возможной гиперинсулинемии у матери, в результате которой избыток гормона роста индуцировал увеличение длины и массы тела новорожденных.

Разноречивость данных литературы объясняется, по-видимому, двумя причинами: отсутствием корреляции на порядок родов и возможной гетерогенностью исследуемых заболеваний. Поскольку в нашей работе изменение показателей длины и массы тела при рождении характерно только для группы пробандов с проявлением заболевания до 2 лет, изменение этих характеристик гипотетически можно рассматривать как следствие плеiotропного действия гена. Согласно гипотезе A.Khudson (1971) именно эта группа имеет первую мутацию в терминальных клетках, которая передается потомкам. Возможно, действие гена начинается во внутриутробном периоде и приводит к несколько избыточному увеличению массы тела по сравнению с нормой. Не исключены и другие объяснения этому.

Изучение генетики нефробластомы началось совсем недавно, но уже некоторые авторы рекомендуют проводить медико-генетическую консультацию при этом заболевании, хотя, по нашему мнению, такие работы имеют предварительный характер. В нашей клинике разработана схема медико-генетического обследования детей с нефробластомами. Наряду с данными семейного анамнеза (выявление пороков развития, признаков диспластичности, асимметрии, которые нередко сопровождают эту форму заболевания) используется целенаправленные биохимические и цитогенетические методы с целью выявления делеции по 6 локусам, локализованным в участке хромосомы 11p12-13, т.е. в непосредственной близости к гену нефробластомы. Особого внимания заслуживает обнаружение у ребенка с односторонней

нефробластомой и у его матери наследственной персистенции фетального гемоглобина (форма HbF - 35%). У 4 детей с нефробластомой при электрофоретическом исследовании гемоглибиновых фракций выявлен быстродвигающийся аномальный гемоглибин. У одного ребенка с двусторонней нефробластомой и аниридией была цитогенетически обнаружена делеция 11p13. Для правильной интерпретации полученных данных следует учесть, что выявленные изменения могут быть связаны с делецией локусов, ответственных за синтез глобиновых цепей, которые вместе с локусом, ЛДГ-А расположены проксимальнее гена нефробластомы. Дистальнее локуса нефробластомы лежат гены, отвечающие за синтез каталазы и аниридии, В связи с этим группу больных с аниридией и установленной делецией различных локусов, локализованных в коротком плече хромосомы 11, следует рассматривать как группу повышенного риска возникновения нефробластомы! Эти лица нуждаются в диспансерном наблюдении. V_u

Дальнейшее развитие работ в этом направлении позволит планировать создание ряда программ отбора для обследования новорожденных в группах повышенного риска возникновения эмбриональных неоплазий. Открываются перспективы и для пренатальной диагностики.

Хотя нефробластома была подробно описана еще в 1899 г., до настоящего времени гистогенез ее остается до конца невыясненным. По мнению большинства авторов, опухоль Вильмса развивается, по-видимому, из метанефрогенной мезодермы (М.Ф.Глазунов, 1947; Е.В.Евтюхин, 1955; S.Farbenetal.,1960; R.King, 1968; Э.Потгер, 1971; W.Tompsonetal., 1973 и др.). Макроскопически нефробластома обычно представляет собой солитарную опухоль, хорошо отграниченную от тканей нормальной почки. Она может встречаться в любой части пораженного органа. При больших размерах?) она вызывает десрмацию полостей почки. В ряде случаев она инкапсулирована и в ней встречаются зоны некроза с образованием полостей, иногда с массивными кровоизлияниями. При так называемых мультикистозных формах нефробластомы на поверхности разреза выявляются множественные тонкостенные кисты. Возможна инвазия окружающих опухоль тканей - почечной вены, нижней полой вены и даже почечной лоханки и мочеточника (Ritcheu et al., 1988). В 7-10% случаев поражаются метастазами регионарные лимфатические узлы, прежде всего парааортальные,

расположенные между нижней мезентериальной артерией и диафрагмой ((Williams, 1973).

Прорастание кровеносных сосудов способствует современному метастазированию, которое может наблюдаться и без этого. Наиболее часто гематогенные метастазы развиваются в легких, печени, реже - в костях и тканях ЦНС. С морфологической точки зрения нефробластома представляет собой смесь эпителиальных и стромальных элементов в различных пропорциях (Benadioetal., 1983).

Опухоль Вильмса разнообразна, но в ней всегда обнаруживаются клетки двух типов - эпителиальные и соединительнотканнные. По В.Н.Суховой (1974), критерием опухоли Вильмса является обязательное присутствие недифферен-цированной опухолевой ткани или нефрогенных структур на разных уровнях развития. Эпителиальные и соединительнотканнные элементы могут встречаться в различных сочетаниях, иметь различную степень дифференцировки и даже быть настолько недифференцированными, что порой трудно определить их гистогенез. Кроме основных клеток, в опухоли всегда представлена в неодинаковой степени фиброзная строма с большим количеством мелких сосудов типа капилляров и более крупных артериальных стволов. Иногда наблюдается выраженный ангиоматоз. Строма местами рыхлая, отечная, может принимать характер зародышевой мезенхимной ткани, благодаря наличию в ней клеток звездчатого типа. Около 30% составляют гладкие и поперечные мышечные волокна, хрящевая ткань, кость, нервные стволы и т.д. Часто встречаются очаги кровоизлияния и некроза, жировая ткань.

На основании изложенного, В.Н.Сухова (1974) высказала мысль, что опухоль Вильмса является тератомой, в которой представлены все три зародышевых листка без каких-либо местных особенностей, т.е. без четкой нефрогенной дифференцировки. Можно предположить, что это дает объяснение частоты сочетаний пороков развития и нефробластомы. Возможно, опухоль Вильмса также является последствием тератогенного влияния на плод, тем более что описаны случаи возникновения нефробластомы эктопически и как компонента тератом крестцово-копчиковой локализации (хотя ее редко находят экстраренально, где она располагается по ходу распространения эмбриональных метанефрогенных клеток).

В последние годы выделяют три группы нефробластом: благоприятную, нормальную и неблагоприятную. К первым относят

мультикистозные, тубулярные и фиброаденоматозные формы опухоли, к последним - новообразования со значительными очагами клеточного атипизма (анаплазией), светлоклеточная саркома и рабдоидная форма опухоли. Бластомы с неблагоприятным гистологическим строением встречаются примерно в 12% случаев (Haas et al., 1981). Светлоклеточная саркома состоит из клеток с плохо окрашивающейся цитоплазмой и нечеткими краями. Они инфильтрируют паренхиму и имеют склонность к метастазированию в кости. Злокачественные рабдоидные опухоли почки являются наиболее неблагоприятными неоплазмами почек у детей. Они состоят из клеток с богатой ацидофильной цитоплазмой и имеют склонность к отдаленному метастазированию, особенно в головной мозг (Weeks et al., 1982).

Тщательное изучение морфологии опухоли Вильмса, включая электронно-микроскопическое исследование, не внесло полной ясности. Одни авторы подтверждают теорию, согласно которой опухоль Вильмса развивается из эмбриональной ткани постоянной почки, т.е. метанефрогенной бластомы, другие считают, что в происхождении опухоли Вильмса принимают участие два зародышевых листка (мезодерма и эктодерма), т.е. опухоль может не содержать дифференцирующихся элементов нефрогенной ткани (В.Н.Сухова, 1974; М. Massonet al., 1974). И.Н. Шванберг (1966), В.С. Шапот (1973), М. Willis (1966) считают, что мультипотентные мезенхимные клетки недифференцированной почечной ткани сохраняются, по-видимому, в зрелой ткани почки в виде своеобразного камбия или клеток-предшественников, которые могут являться матриksom для развития опухоли Вильмса. А.В. Ясонов (1977) в обзоре литературы по этому вопросу указывает также, что при начавшемся бластомогенном процессе эти клетки путем дивергирующей дифференцировки, свойственной всем эмбриональным тканям (А.П. Авцын, Т.Е. Ивановская 1965), дают совершенно чуждые почке ткани.

Далее А.В. Ясонов (1977) в своем обзоре указывает, что среди различных нарушений развития почки есть такой, при котором может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластомы в различных вариациях: процесс может касаться только небольшой группы клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка нескольких лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластомы с дифференцировкой нефронов (Э. Поттер, 1971); если в

процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman (1963) назвали нефробластоматозом.

Нефробластоматоз (который мы наблюдали в нескольких случаях) описан различными авторами (D.Vlachos et al., 1968; Lebreil et al., 1970; Bag-Ziv et al., 1975, и др.). Как указывают многие авторы, нефробластоматоз раньше причисляли к опухоли Вильмса. При нефробластоматозе отмечается двустороннее увеличение почек. D.Vlachos так описывает эту патологию, которую он наблюдал у преждевременно родившегося ребенка. Макроскопически отмечалась более нежная дольчатость почки, чем у зародыша, на поверхности разреза видны участки с микроскопическим строением нефрогенной бластомы. При гистологическом исследовании в почках обнаруживаются многочисленные участки недоразвитой почечной ткани, которая имеет тенденцию к дифференциации. Среди недоразвитых клубочков и канальцев наблюдается пролиферация веретенообразных и круглых клеток умеренной величины. В других случаях при нефробластоматозе участки изменённой почечной ткани с признаками пиелонефрита чередуются с очагами, метанефральной гамартомы и нефробластоматоза (Baz-Ziv). Некоторые авторы (Bove, Koffler, 1969) считают, что нефробластоматоз, который, хотя и обнаруживает признаки опухолевой пролиферации и аномалии развития, не следует рассматривать как опухоль, так как его потенциальные возможности для опухолевой трансформации пока неизвестны и называют его "узловатой почечной бластомой".

Наибольший интерес представляет выделение в последние годы из группы опухолей Вильмса "мезобластической нефромы". К настоящему времени опубликовано 37 наблюдений мезобластической нефромы. Это новообразование встречается у новорожденных и в раннем детстве и, по-видимому, не описано у детей старше 1 года. Мезобластическая нефрома гистологически отличается своими фибробластическими характеристиками и обладает минимальным полиморфизмом ядра и минимальной активностью деления клетки (Sutow, 1973). Хотя внутри опухоли можно найти очаги патологических тубулярных структур и гломерул, они все же рассматриваются как окруженные опухолью, а не как новообразование. Даже несмотря на то, что эти опухоли могут достигать огромных размеров, они не дают метастазов и их лечение может быть ограничено лишь хирургическим вмешательством. Мезобластические нефромы, по мнению W.Sutow, составляют около

50% всех опухолей почки у детей до 1 года. Включение их в статистику опухолей Вильмса изменяет результаты лечения.

Группа авторов, возглавляемая G.Snyder (1981), за 1929-1979 гг. мезобластическую врожденную нефрому наблюдали у 8 больных в возрасте до 6 месяцев. По их данным, заболевание, как правило, начиналось с появления опухоли в животе по средней линии выше верхней наружной подвздошной ости. При внутривенной урографии обнаруживали деформацию чашечно-лоханочного аппарата внутрипочечной опухолью. При селективной ангиографии выявлялась высоковаккуляризованная опухоль почки. До операции у всех больных был поставлен диагноз опухоли Вильмса. На разрезе ткань опухоли напоминала фиброзную структуру матки или узел лейомиомы с участками кровоизлияний и некрозов. Двое из этих больных умерли после операции, один - от сепсиса, 5 больным проведена послеоперационная лучевая терапия. Выжившие больные живы и прослежены в течение 3-26 лет.

Мезобластическую нефрому до гистологического исследования практически невозможно отличить от истинной нефробластомы, и поэтому дети с этой опухолью получают интенсивное предоперационное лечение. Тем не менее появились сообщения, что после удаления у новорожденных и грудных детей опухолей, которые при гистологическом исследовании трактовались как мезобластические нефромы, возникали рецидивы и метастазы. При этом метастазы и рецидивы имели картину нефробластомы (H-Nalkor, O.Picheard, 1973; M.Harms et al., 1975). Авторы, приводящие сообщения об этом, предлагают считать мезобластическую нефрому истинной опухолью.

Наименование "мезобластическая нефрома" имеет в литературе пазличныЕ синонимы: "врожденная мезобластическая нефрома", "эмбриональная почечная гамартома", "мезенхимная опухоль почки", "липоангиош", "лейомиома почки".

Можно допустить, что сообщения о рецидивах И метастазах мезобластической нефромы связаны с неправильным гистологическим определением опухоли. Возможно также, что мезобластическая нефрома, являясь опухолью Вильмса в высшей степени дифференцировки, в незначительных (по объему) своих участках несет элементы недифференцированной нефробластомы, которые и способствуют возникновению рецидивов и метастазов. Этот вопрос требует дальнейшего пристального изучения.

Все изложенное указывает на то, как трудно поставить диагноз опухоли почки у детей раннего возраста. Это связано также с тем, что у новорожденных и детей в возрасте до 1 года, когда еще полностью не завершен процесс формирования органов и в почках сохраняются эмбриональные элементы, встречаются многочисленные пороки развития и аномалии. Эти трудности возрастают, когда диагноз ставится на основании цитологического исследования. Свою "лепту" в эти затруднения вносят и те авторы, которые дают новые названия одной и той же опухоли.

Так, приводя ряд наблюдений кистозных дифференцированных опухолей Вильмса, М.Фowler (1971), F.Brown (1955) указывают, что микроскопически при этом они обнаруживали признаки сдавления и фиброз почечной ткани. Кисты были выстланы однослойным кубическим эпителием, перегородки между ними содержали хорошо дифференцированную коллагеновую и миксоидную ткань. В строме встречались группы тубулоподобных структур, выстланных кубическими клетками с эозинофильной и светлой цитоплазмой и интенсивно окрашенными ядрами. Некоторые из этих структур окружены тонким слоем гладкомышечных волокон. Авторы назвали эту опухоль "дифференцированная нефробластома".

Более благоприятное течение опухоли Вильмса у детей моложе 1 года, относительно лучшие результаты лечения, безусловно, связаны с особенностями морфологии нефробластомы у детей в возрасте до 12 месяцев. Можно, естественно, предположить, что все дети (во всяком случае большинство) в первые несколько месяцев жизни подвергаются оперативному лечению в относительно ранней стадии заболевания ("стаж" опухоли не может превышать 9 месяцев + месяцы жизни ребенка). В самом деле, хирург, оперирующий ребенка с нефробластомой в первые 12 месяцев после рождения, как правило, встречается с очень подвижной опухолью, и что более важно, с опухолью, которая находится в капсуле. Она и своим внешним видом напоминает неприкрепленную тератому. У хирурга почти всегда возникает чувство, что он удаляет доброкачественную опухоль.

По-видимому, в большинстве случаев в начале своего развития нефробластома имеет характер мезобластической нефромы, которая может оставаться значительное время высоко-дифференцированной опухолью, но может в силу ряда обстоятельств (окончание "материнского иммунитета", гормональные влияния, присоединение

детских инфекций и т.д.) дедифференцироваться в высоко-злокачественную опухоль, с которой мы встречаемся у детей в возрасте старше года.

Возможно развитие нефробластомы и по аналогии с крестцово-копчиковой тератомой. Последняя обычно до 6 месяцев ведет себя как истинная доброкачественная опухоль, но нередко после 6 месяцев жизни ребенка начинается ее бурный, агрессивный рост со всеми признаками злокачественности.

П.Конрад, Д.Эртл (1981) прямо указывают, что в течение 1-го года жизни опухоль Вильмса может дифференцироваться во врожденную мезобластическую нефрому, которая не обладает столь злокачественными свойствами, как нефробластома, и до того как был установлен этот факт, у детей моложе 1 года часто ставили диагноз опухоли Вильмса при мезоэпителиальной нефроме.

Клиника. Сотрудник нашего института В.И.Лебедев (1985) в своей докторской диссертации, обобщающей 15-летний опыт лечения нефробластомы у 507 детей, пишет, что среди больных отмечается лишь незначительное преобладание девочек (54%). Правая и левая почки поражаются с одинаковой частотой (соответственно у 47% и 46%), а двустороннее поражение не превышает 7%.

Клинические проявления начального периода характеризуются вялостью, адинамией, снижением аппетита, потерей веса, появлением гематурии, увеличением объема живота (64%), асимметрией живота (70%), непостоянной ноющей болью в животе, чаще в ночное время (60%). По мере роста опухоли, растяжения капсулы почки боли в животе нарастают, локализуются на стороне поражения. При большом объеме опухоли боль распространяется по всему животу. При разрыве капсулы почки общее состояние больного ребенка ухудшается резко, быстро, остро, развивается клиника "острого живота" с появлением симптомов раздражения брюшины.

При продолжающемся росте опухоли без разрыва капсулы нарастает симптомокомплекс общей опухолевой интоксикации в виде сонливости, раздражительности, ухудшения аппетита, беспокойного сна в ночное время, периодических подъемов температуры. Нарушается эвакуаторная функция кишечника: запоры сменяются жидким стулом.

Среди самых распространенных клинических признаков нефробластомы В.И. Лебедев указывает на увеличение размеров

почки (65%), боль в животе (60%), увеличение размеров живота (59%), потерю аппетита (57%), гипертермию (54%), асимметрию живота (52%), кахексию (52%), бледность кожных покровов (48%), раздражительность (40%).



Р и с . 45. Внешний вид больного с нефробластомой.

Стертость, невыраженность клинической картины нефробластомы у детей раннего возраста, значительное число пороков развития мочеполовой системы в этом возрасте крайне затрудняют диагностику и дифференциальную диагностику опухоли Вильмса. У этого контингента больных опухоль в животе нередко является единственным клинически определяемым признаком. Размеры опухоли значительно варьируют. Описаны наблюдения, когда огромные размеру опухоли Вильмса у плодов мешали родоразрешению. Нефробластома обычно подвижна, причем подвижность ее бывает выражена значительно: опухоль м^{о ж е т} смещаться из левой в правую половину живота и наоборот, спускаться в малый таз. Достигая больших размеров, нефробластома

деформирует живот и грудную клетку. В более редких случаях при большой опухоли развивается выраженная венозная сеть на передней поверхности живота и нижней части грудной клетки. Консистенция опухоли чаще плотная или плотно-эластическая, реже - тестоватая, иногда флюктуирует.

Асцит наблюдается крайне редко. Может быть отек нижних конечностей, не так редки варикоцеле.

В редких случаях может быть повышено артериальное давление. М.Вауег и соавт. (1979) оперировали больную 3 месяцев по поводу опухоли правой почки, что сопровождалось повышением у нее артериального давления (120/100 - 240/140 мм ртутного столба), гиперренинемией и вторичным альдостеронизмом. После удаления опухоли, оказавшейся/врожденной мезобластической нефромой, все показатели снизились до нормы.

Опухоль Вильмса может встречаться в комбинации с двумя формами нефротического синдрома: гломерулосклерозом и Драш-синдромом (Drash-syndroma).

При сборе анамнеза особое внимание уделяется особенностям течения беременности и лекарственным средствам, которые применялись в это время, перенесенным инфекциям, заболеваемости злокачественными новообразованиями в семье, наличию врожденных аномалий.

При дифференциальной диагностике необходимо, в основном, исключить другие опухоли и заболевания почек - такие, как нейробластома, гидронефроз, поликистоз и внутрибрюшинные опухоли (гепатомегалия, спленомегалия).

При обзорной рентгенографии брюшной полости можно выявить наличие калышфикатов, которые встречаются в 60-70% случаев нейробластом, и только в 15% - при нефробластоме.

Экскреторная уреграфия с использованием быстрого введения большого количества контрастного вещества для получения отчетливой нефрограммы в раннюю стадию исследования, рентгенография в прямой, боковой и двух косых проекциях и выполнение отсроченных снимков при экскреторных нарушениях позволяет в 82% случаев нефробластомы определить локализацию и характер патологического процесса по типичной деформации и смещению полостей почки (Л.Д.Волкова, 1991). Ультразвуковая томография имеет особенно большое значение при диагностике в тех случаях (10%), когда почка не имеет отображения на пиелограммах.

Внедрение компьютерной томографии привело к снижению роли инвазивной ангиографии при обследовании больного с нефробластомой. Абдоминальная компьютерная томография позволяет четко определить границы опухоли как в почке, так и за ее пределами, выявить пораженные метастазами лимфатические узлы, метастазы в печень и помогает составить представление о состоянии противоположной почки. Сопоставление диагностических возможностей компьютерной томографии с ультразвуковой показывает большую значимость первой (Reiman et al., 1986). Рентгеновская компьютерная томография, по мнению ЛД. Волковой (1991), - высокоточный метод, дающий возможность получить четкое изображение опухолевого узла, точную количественную информацию о его размерах, плотности, структуре, выявить топографические взаимоотношения с другими органами, что, в конечном итоге, помогает определить стадию заболевания и провести оценку эффективности лечения. Чувствительность этого метода в диагностике опухоли почки у детей достигает 92%.

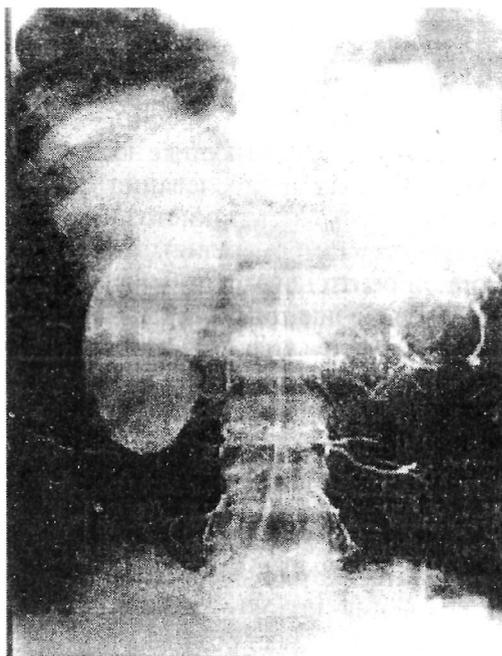


Рис. 46. Ангиограмма больного с левосторонней нефробластомой. Состояние до лечения.

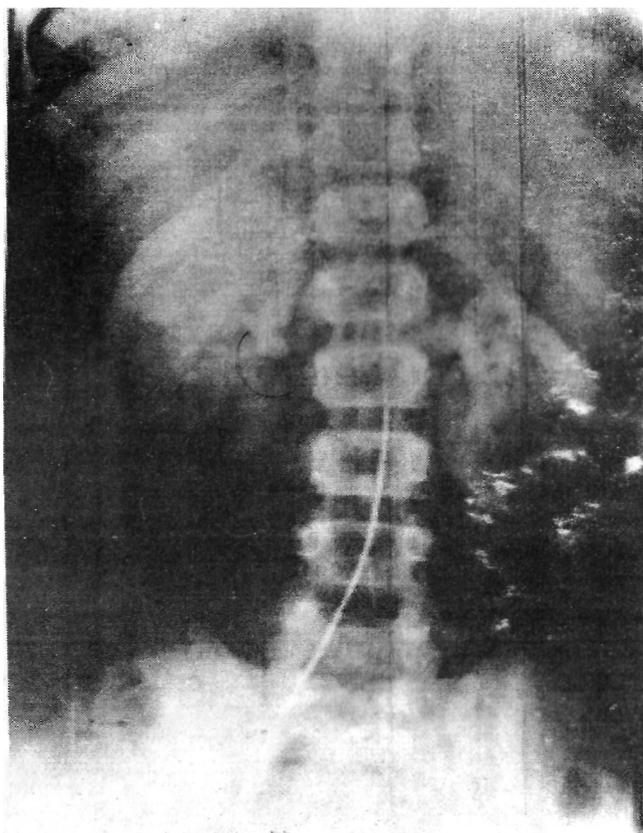
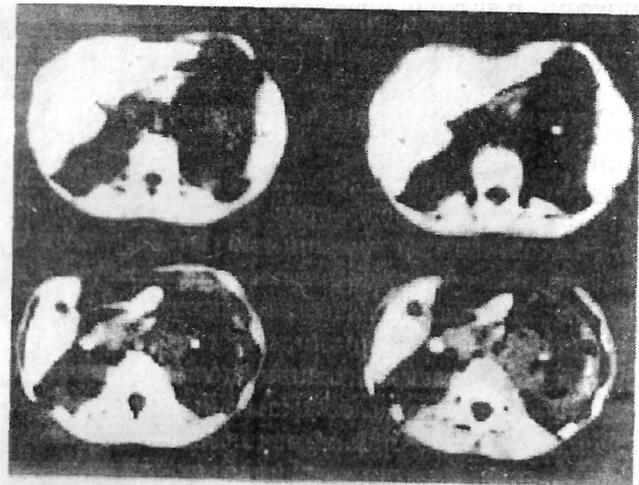
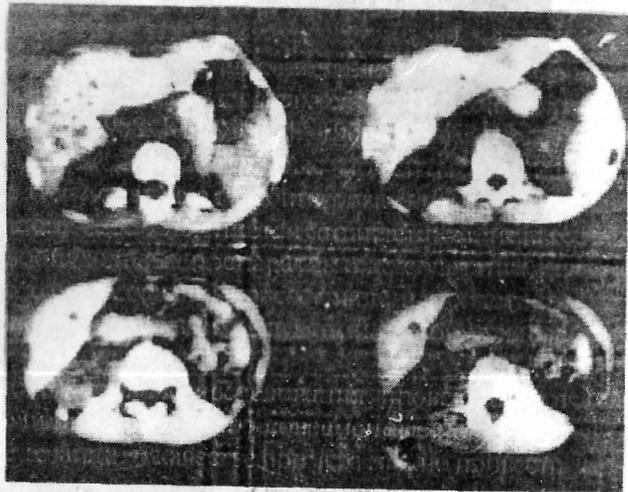


Рис. 47. Ангиограмма больной с левосторонней нефробластомой.
Состояние после курса предоперационной химиотерапии.



а



б

Р и с . 48. Левосторонняя нефробластома. Компьютерные томограммы: а) до лечения и б) после курса предоперационной химиотерапии.

При обследовании необходимо также рентгенографическое изучение органов грудной клетки из-за возможного метастатического поражения легких. Для обнаружения этих метастазов используется рентгенография в прямой, боковой и в двух косых проекциях. Для выявления распространенности метастатических изменений и выявления небольших по размеру метастазов, которые не выявляются на обычных рентгенограммах, используется компьютерная томография. Willimas et al., (1988) обнаружили у 11 (9%) детей из 124 на компьютерных томограммах метастазы нефробластомы, которые не определялись на рентгенограммах.

Необходимо выполнение полного исследования мочи и крови. У больных нефробластомой может наблюдаться анемия, обусловленная гематурией. Обычным является изучение уровней содержания азота и креатинина в сыворотке крови и функциональных тестов печени. Для исключения нейробластомы необходимо исследование катехоламинов в моче.

Стадирование.

В начале XX столетия только 8% детей выживали после одного хирургического лечения. Оперативная смертность достигала 23%. Вероятно, излеченные больные - это пациенты, которые имели начальные стадии заболевания. К настоящему времени твердо установлено, что стадия заболевания является важным прогностическим фактором и на ее основе создается план рационального лечения- В США и Европе используется классификация стадий нефробластомы, которая приведена ниже.

Стадия I - Опухоль ограничена почкой и полностью удалена; поверхность капсулы почки почти интактна; не было разрыва опухоли до или во время операции; не было ее пункции; нет признаков наличия опухолевых клеток в краях хирургического разреза; гистологически - капсула интактна.

Стадия II - Опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалена; имеется локальное распространение опухоли:

- пенетрация опухоли в околопочечную ткань за пределы ложной капсулы;
- инвазия парааортальных узлов, подтвержденная гистологически;
- инвазия сосудов вне почки, наличие опухолевого тромба в них;

- инвазия почечной лоханки и уретры.

Опухоль биопсировалась или имелся ограниченный боковой разрыв опухоли. Нет признаков опухоли по краям разреза, выполненного во время операции.

Стадия III - Остаточная опухоль в брюшной полости, без гематогенных метастазов. Эта стадия также устанавливается, если имеется один из указанных факторов:

- опухоль разорвалась до или во время операции;

- перитонеальные метастазы;

- инвазия лимфатических узлов за пределами парааортальной зоны;

- опухоль полностью не удалена из-за инфильтрации прилежащих жизненно важных структур;

- опухоль имеется за пределами хирургического разреза, что определяется макроскопически или микроскопически.

Стадия IV - Гематогенные метастазы. Отдаленные метастазы в легких, печени, костях, головном мозге и др.

Стадия V - Двусторонняя опухоль почек при установленном диагнозе.

В последние годы Международным противораковым союзом была предложена классификация стадий нефробластом (TNM), основанная на следующих компонентах:

T - распространенность первичной опухоли;

N - состояние регионарных лимфатических узлов;

M - наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Она используется и как дооперационная клиническая классификация, и как послеоперационная патогистологическая классификация. Более того, TNM-классификацию можно использовать для формирования групп больных с различными стадиями.

Стадии заболевания согласно TNM-классификации (1987)

Стадия I - T, N_{0x} M₀

Стадия II - T₂ N_{0x} M₀

Стадия III - T₋₂ N₀, M₀
T₃ любое N M₀

Стадия IV - T₃, любое N M₁

Стадия V - T₄ любое N любое M

- T - первичная опухоль.
- T_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T₀ - нет признаков первичной опухоли.
- T₁ - односторонняя опухоль в зоне* до 80 см² (включая почку).
- T₂ - односторонняя опухоль в зоне более, чем 80 см² (включая почку).
- T₃ - разорвавшаяся перед лечением односторонняя опухоль.
- T₄ - двусторонняя опухоль.
- N - регионарные лимфатические узлы.
- N_x - недостаточно данных для оценки состояния лимфатических узлов.
- N₀ - метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
- N₁ - метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- M - отдаленные метастазы.
- M_x - недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.
- M₀ - метастазов нет.
- M₁ - есть отдаленные метастазы.

pTNM-патогистологическая классификация

- pT - первичная опухоль.
- pT_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- pT₀ - нет признаков первичной опухоли.
- pT₁ - внутривисцеральная, полностью инкапсулированная опухоль удалена радикально.
- pT₂ - опухоль прорастает капсулу или почечную паренхиму, удалена радикально.
- pT₃ - опухоль прорастает капсулу или почечную паренхиму (включая разрыв почечной капсулы) и/или опухоль микроскопически определяется на наружной стороне капсулы; опухоль микроскопически проникает, инфильтрирует или тромбирует почечные сосуды за пределами почки; инфильтрируя почечную лоханку и/или мочеточник, тазовую клетчатку; жсци ИЯ неполная или операционный разрыв капсулы.
- pT_{3a} - микроскопически остаточная опухоль, ограниченная опухолевым ложем.
- pT_{3b} - макроскопически остаточная опухоль или злокачественный асцит.

* зона рассчитывается в вертикальном и горизонтальном измерениях на рентгенограммах опухоли почки.

pT_v - пробная операция.
pN - регионарные лимфатические узлы.
pN_x - недостаточно данных для оценки состояния лимфатических узлов.
pN₀ - метастазов в регионарных лимфатических узлах нет.
pN_t - метастазы в регионарных лимфатических узлах.
pN_a - регионарные метастазы полностью удалены.
pN_б - регионарные метастазы удалены не полностью.
pM - отдаленные метастазы.
pM - категории соответствуют M-категориям.

Когда мы говорим о неудовлетворенности классификацией опухоли Вильмса, речь идет прежде всего о морфологической (гистологической) классификации. Гистологический тип нефробластомы в не меньшей степени, чем стадия, определяет тактику и прогноз при нефробластоме. Эта классификация должна учитывать гистогенез, степень дифференцировки и ее направление. Попытки создания такой классификации неоднократно предпринимались (В.Н.Сухова, 1974; ЛАДурнов, 1978; D.Chilco, 1960; Latimer M., 1959; L.Hardwik, D.Stowens, 1961).

Однако все они обладают различными недостатками, не унифицированы и принимаются далеко не всеми авторами. В связи с этим для сравнительной оценки чаще используется классификация по стадиям (к сожалению, и здесь авторы придерживаются разных классификаций, что затрудняет выработку единой тактики в лечении и сравнении результатов).

В нашем отделении в конце 1982 г. была принята новая классификация нефробластомы, разработанная И.Н.Соколовой - » сотрудницей лаборатории ВОНЦ АМН СССР, возглавлявшейся академиком АМН СССР, профессором НА.Краевским.

НЕФРОБЛАСТОМА

I. Типичная (в том числе с преобладанием недифференцированной бластомы).

II. Атипичные варианты.

1. Тубулярный.

2. Саркоматозные:

а) рабдоидный;

б) светлоклеточный;

в) прочие.

3. Фетальный рабдомиоматозный.

4. Кистозный.

III. С резко выраженным патоморфозом.

IV. Неклассифицируемая.

Мезобластическая нефрома.

Нефробластоматоз.

Прогностические факторы.

Эти факторы весьма разнообразны. К ним относят опухолевую инвазию почечной вены, возраст ребенка, гистологическое строение нефробластомы, стадию заболевания, разрыв опухоли до или во время операции. При изучении было уделено внимание их влиянию на развитие рецидива заболевания. Было показано, что наиболее значимы гистологическое строение опухоли (благоприятное или неблагоприятное), наличие метастазов в лимфатических узлах и диссеминация опухоли.

D'Angio et al. (1981) и Faremall et al. (1981), отдавая должное прогностическому влиянию разрыва опухоли, указывают, что этот фактор имеет меньшее значение, чем полагали ранее, если это осложнение произошло локализованно в боковой зоне. Они же продемонстрировали значимость для прогноза такого фактора, как метастатическое поражение лимфатических узлов. Так, из 326 детей с нефробластомой без метастазов в лимфатических узлах, имеющей благоприятное гистологическое строение, 2 года прожило 88% больных, в то время, как из 67 детей с аналогичной опухолью, но с метастазами в лимфатических узлах этот же срок прожило 56% пациентов.

Число длительно живущих детей снижается с повышением стадии заболевания от I к III.

Принципы лечения больных нефробластомой.

В настоящее время общепризнана комплексная терапия детей, больных нефробластомой, включающая оперативное удаление опухоли, лучевое и интенсивное лекарственное лечение (Г.В.Голдобенко, Д.З.Зикиряходжаев, 1997). Вопрос ОДООперационной терапии остается дискуссионным. Детские ОНКОЛОГИ США считают ее нецелесообразной без морфологического подтверждения диагноза, операционного установления стадии заболевания. Хотя, как утверждает D'Angio (1981), при современных диагностических возможностях некорректный клинический диагноз, установленный до операции, встречается чрезвычайно редко (около 5%). Эта

проблема широко изучается в Европе. В первых клинических исследованиях, проведенных Международным обществом детских онкологов (SIOP) было показано, что предоперационное облучение облегчает выполнение радикальной операции и уменьшает частоту разрыва опухоли. Последнее избавляет от необходимости проведения облучения всей брюшной полости, что было необходимо после дооперационных или операционных разрывов нефрошастомы. В последующих исследованиях был отмечен аналогичный эффект после проведения предоперационной химиотерапии.

Корректный выбор тактики лечения детей с нефробластомой, в основном, зависит от стадии заболевания и морфологического строения опухоли. Новообразования благоприятного гистологического строения, в основном, хорошо поддаются лучевому и лекарственному лечению. Однако из-за возможных поздних лучевых повреждений, которые могут развиваться при длительном периоде жизни больного, в современных схемах комбинированного лечения этих опухолей радиотерапия играет минимальную роль по сравнению с химиотерапией. В частности, у детей, имеющих опухоль, ограниченную почкой, она вообще не применяется, что позволяет избежать назначения лучевого лечения почти у половины заболевших детей.

Нефробластомы неблагоприятного строения относительно устойчивы к общим видам лечения и поэтому они подвергаются агрессивным методам мультимодальной терапии.

Оперативное лечение.

Основные принципы хирургического лечения больных нефробластомой изложены в работах отечественных и зарубежных ученых (Л.А.Дурнов, 1967; В.И.Лебедев, 1990; **Putmanetal.**, 1983; Thomas, 1992). Кратко они формулируются следующим образом:

1- Наиболее целесообразным является трансперитонеальный доступ, при котором возможно произвести тщательную ревизию органов брюшной полости (печени, лимфатических узлов забрюшинного пространства и второй почки) и при необходимости выполнить биопсию.

2. Тщательное и нетравматическое удаление опухоли с принятием всех мер для предупреждения разрыва новообразования.

3. Удаление нефробластомы с предварительной перевязкой почечной вены.

4. Обязательная резекция парааортальных лимфатических узлов.

5. Маркировка ложа опухоли в зоне сомнительного радикального удаления ее рентгеноконтрастными клипсами для уточнения планирования зон облучения.



Рис. 49. Нефробластома (макрспрепарат).

Принципиальную схему лечения нефробластомы можно представить следующим образом.

Методы лечения нефробластомы в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Предоперационная химиотерапия	Предоперационное облучение	Операция	Послеоперационная химиотерапия	Послеоперационное облучение
I	+		+		
II	(-)		+	+	
III	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	-••(включая легкие)
V	+	+	+	+	+

Условные обозначения: + обязательное применение метода лечения; - метод лечения не применяется ; +(-) метод лечения применяется по показаниям.

Лекарственная терапия нефробластомы является необходимым компонентом лечения. Для лечения нефробластомы с успехом используют винкристин, актиномицин D, адриамицин, циклофосфан, ифосфамид и другие препараты.

В последние годы в основном используют следующую программу лечения:

Предоперационная химиотерапия.

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1, 8 и 15-й дни (максимальная разовая доза 2 мг).

- дактиномицин 1000 мкг/м² внутривенно капельно в 1-й день (растворять в 400 мл 0,9% раствора NaCl).

Если к 15-му дню терапии не получен выраженный клинический эффект, то вместе с 3-й инъекцией винкрестина вводят на 15-й день адриамицин 40 мг/м² внутривенно капельно.

При недостаточной эффективности предоперационной химиотерапии, когда к концу курса опухоль остается больших размеров и риск оперативного вмешательства представляется высоким, операцию откладывают и назначают предоперационную лучевую терапию в возрастных дозировках.

Послеоперационную химиотерапию начинают на 7-10 день после операции при отсутствии тяжелых послеоперационных осложнений. Химиотерапию назначают в одном из двух режимов в зависимости от отсутствия (группа А) или наличия одного или более неблагоприятных факторов (группа Б), к которым относятся: IV стадия, низкодифференцированный тип опухоли (с преобладанием недифференцированной бластомы, рабдомиосаркоматозный, саркоматозный), метастазы в регионарные лимфатические узлы, инвазия сосудов, опухолевый тромб в почечной или нижней полой вене, разрыв капсулы опухоли во время операции и выход детрита, имплантаты опухоли на брюшине, недостаточная эффективность предоперационной химиотерапии (регрессия опухоли не более 50%).

Послеоперационная химиотерапия в группе А.

Первый послеоперационный цикл химиотерапии:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1,8 и 15-й дни.

- дактиномицин 1000 мкг/м² внутривенно в инфузии в 1-й день (при сочетании с лучевой терапией дозу дактиномицина снижают до 750 мкг/м²).

Второй послеоперационный цикл химиотерапии начинают через 3 недели после завершения первого в режиме:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 и 8-й дни.
- дактиномицин 1000 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-й день.

Следующие циклы проводят в том же режиме (аналогично 2-му циклу) с интервалами/тГпервые 6 месяцев - 3 недели (всего 6 циклов), в последующие 6 месяцев - 6 недель (всего 3 цикла). Общая длительность этой терапии 1 год.

Послеоперационная химиотерапия в группе Б.

- Винкристин и дактиномицин в режиме, аналогичном режиму в группе А;

А- + адриамицин 40 мг/м² в 15-й день в первом цикле; в 8-й день - в последующих циклах (обязателен перед каждым УНКЖ ЮМ контроль ЭКГ).

Интервалы между циклами, число циклов и общая длительность адьювантной химиотерапии аналогичны группе А.

У детей от 6 месяцев до 1 года лечение начинается с операции - трансперитонеальной нефрэктомии. В редких случаях (при неудалимой опухоли или наличии отдаленных метастазов) до операции может быть проведен курс химиотерапии препаратами винкристин и дактиномицин по вышеуказанной методике, при этом дозы лекарств уменьшаются вдвое (учитывая их особені іую токсичность в данном возрасте): винкристин - 0,7 мг/м² и дактиномицин - 500 мкг/м². Адьювантная химиотерапия проводится только детям с неблагоприятными прогностическими факторами (группа Б) двумя препаратами (винкристин+дактиномицин) по вышеописанной методике. Дозы лекарств снижены вдвое. Длительность адьювантной химиотерапии - 6 месяцев. Послеоперационная лучевая терапия проводится по общепринятой методике В возрастных дозировках.

І\$ последние ГОДЫ используется новая программа лечения ІІІ-ІV стадии нефробластОМЫ. ("начала проводят два индукционных цикла химиотерапии по схеме

- винкристин 1,5 мг/м'²(максимально 2 МІ) внутривенно струйно в 1, 8, 15, 22, 29, 36 дни;

- дактиномицин 1200 мкг/м² (максимально 2000 мкг) внутривенно в инфузии в 1-й день;

- адриамицин 50 мг/м² внутривенно капельно за 2 часа 1 и 22 дни.

У больных с полным или частичным эффектом проводи гея либо оперативное вмешательство (режим А) или 2 цикла

химиотерапии ифосфамид + вепезид с последующей операцией (режим В).

В случае проведения операции (режим А), после нее проводят 6 циклов химиотерапии по схеме VAC с интервалами между ними в 4 недели:

- винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1 день (максимально 2 мг).

- актиномицин D (дактиномицин) 1200 мкг/м^2 внутривенно струйно в 1 день (максимально 2000 мкг).

- циклофосфан 600 мг/м^2 внутривенно капельно за 1 час в 1 и 2 дни, с последующей гидратацией в течении 18-24 часов 5% раствором глюкозы с электролитами.

Больным до 1 года доза цитостатиков снижается сначала на 50%, а затем при хорошей переносимости (нейтрофилы более 500 в 1 мм^{-3} , тромбоциты более 50000 в 1 мм^3) увеличивается до 75%, а затем до 100%.

Режим В. Больным дополнительно проводят 2 цикла химиотерапии ифосфамидом и этопозидом с последующей операцией. Вышеуказанные циклы начинают на 21 день от окончания второго индукционного цикла химиотерапии или при лейкоцитах более $10000/\text{мм}^3$ и тромбоцитах более $100000/\text{мм}^3$. Второй цикл ифосфамида и этопозида начинается на 21 день от начала первого или при восстановлении кроветворения до указанных выше значений. Схема введения цитостатиков:

- этопозид 100 мг/м^2 внутривенно капельно в 200,0 мл 5% глюкозы за 1 час с 1 по 5 дни и с 22 по 26 дни;

- ифосфамид 1800 мг/м^2 в 200,0 мл физиологического раствора внутривенно за 1 час с 1 по 5 дни и с 22 по 26 дни.

Схема применения ифосфамид+вепезид+месна (уромитексан):

Гидратация 125 мл/м^2 в течение 4 часов 5% глюкозой внутривенно;

0-1 час этопозид 100 мг/м^2 ;

1-2 час ифосфамид 1800 мг/м^2 + месна (уромитексан) 360 мг/м^2 (в 250 мл 5% глюкозы);

2-5 час месна 360 мг/м^2 внутривенно в 600,0 мл 5% раствора глюкозы;

5 час месна 360 мг/м^2 внутривенно за 15 мин в 150 мл/м² 5% раствора глюкозы;

8 час месна 360 мг/м^2 внутривенно за 15 мин в 150 мл/м² 5% раствора глюкозы;

11 час месна 360 мг/м² внутривенно за 15 мин в 150 мл/м² 5% раствора глюкозы.

11-24 час рег ос или внутривенно гидратация 1000 мл/м² 5% раствора глюкозы. , —_x

После операции(проводят 4 цикла химиотерапии по схеме VAC с интервалом между ними 4 недели.

У больных с рецидивом заболевания и неблагоприятным прогностическим гистологическим вариантом опухоли возможно проведение интенсивной полихимиотерапии и высокодозной химиотерапии с **аутотрансплантацией костного мозга:**

- карбоплатин - 100 мг/м² внутривенно в 1-5 дни.

- вепезид - 100 мг/м² внутривенно в 1-5 дни.

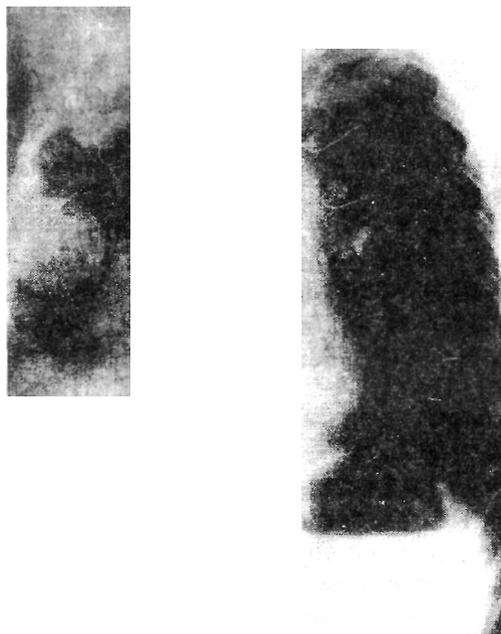
- циклофосфан - 400 мг/м² внутривенно в 1-5 дни.

Циклофосфан может быть заменен ифосфамидом в дозе 2-2,5 г/м² внутривенно ежедневно с 1 по 5 день.

Облучение легких.

Проблема лечения больных нефробластомой, имеющих метастазы в легкие, куда чаще всего она и метастазирует, остается актуальной. В настоящее время обсуждаются вопросы совершенствования комплексного лечения этих детей с использованием хирургического удаления метастазов. Последнее было изучено у 211 детей с нефробластомой I—II стадий, у которых после успешного лечения первичной опухоли были выявлены метастазы в легких. Было показано, что результаты химиолучевой терапии аналогичны результатам хирургического лечения, при котором производилась резекция солитарных опухолевых отсеков. Однако, как полагают исследователи, оперативное вмешательство ИНО ВД необходимо для гистологического подтверждения наличия метастазов. Это связано с тем, что из 2) больных, у которых наличие метастазов подтверждалось данными компьютерной томографии, 6 были прооперированы и ГОЛЬСО v 4 lit них морфологи подтвердили наличие опухолевых метастазов. Рецидивы заболевания были отмечены у 5% больных после химиолучевого лечения и у 11% - после полихимиотерапии. Как отмечает De Kraker (1992), хотя имеется опасность нарушения роста грудной клетки и гипоплазии молочной железы у девочек, необходимо тотальное облучение легких после химиотерапии при наличии сомнений в полной регрессии метастазов на рентгенограммах и при

множественных неоперабельных метастазах, оставшихся после окончания трехкомпонентной химиотерапии.



Р и с . 50. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции выявляет метастазы нефробластомы в легкие.

При этом все легкое рекомендуется облучать в дозе 12 Гр за 8 фракций (по 1,5 Гр). В НИИ ДОГ РОНЦ при облучении легких использовали методику гиперфракционирования. Облучение проводили на гамма-терапевтической установке типа "Рокус" и на линейном ускорителе фотонами 4-6 МэВ с 2-х встречных полей (переднего и заднего) с обязательным включением всей мишени в 80%-ную изодозную кривую и защитой позвоночного столба свинцовыми блоками. Суточная доза 2-2,4 Гр дробилась на два сеанса по 1-1,2 Гр и с 4-часовым интервалом между последними. Облучение проводилось 5 раз в неделю. Курс за 7 дней состоял из 14 фракций. При наличии признаков наличия метастазов

дополнительно проводил[^] локальное облучение по той же схеме подведения дозы. Как показал анализ полученных данных, полная регрессия остаточных метастазов была у 53% детей. Можно отметить, что эффективность химиолучевого лечения была выше у детей с односторонними метастазами.

По-видимому, из-за этого улучшение эффективности лечения шло за счет уменьшения числа местных рецидивов и, в меньшей степени, за счет уменьшения операционной диссеминации опухолевых клеток, которые могут быть причиной развития определенной доли отдаленных метастазов. Логика подсказывала, что совместное применение пред- и послеоперационной лучевой терапии должно более значимо увеличивать эффективность комбинированного лечения больных нефробластомой за счет включения всех положительных механизмов, направленных на увеличение радикальности оперативных вмешательств (предупреждение развития местно-регионарных рецидивов и разрыва опухоли во время операции, снижение опасности развития отдаленных метастазов).

Это предположение подтвердилось в исследованиях ряда авторов, которые указали на увеличение числа больных, переживших 5 лет, до 50-57% (Paterson, 1958; Kinzel et al., 1960 и др.).

Однако, несмотря на положительные моменты лучевой терапии, в последние годы роль ее в комбинированном лечении значительно снизилась, что объясняется появлением новых эффективных противоопухолевых препаратов и их сочетаний, и теми осложнениями, которые развиваются у маленьких детей в результате воздействия ионизирующих излучений на нормальные растущие ткани.

Многолетние кооперативные исследования, проведенные в США и Европе, позволили сформировать современные показания к применению лучевой терапии, и качестве примера можно привести рекомендации американских исследователей по использованию ионизирующих излучений при лечении детей с нефробластомой.

Из приведенных рекомендаций следует обратить особое внимание на правильный выбор времени начала послеоперационного облучения. Больные, у которых оно осуществлено через 10 и более дней после операции, имели значимо больший риск появления местного рецидива заболевания по сравнению с детьми, у которых лучевое воздействие начиналось в более ранние сроки (D'Angio et al., 1978). Так, у 3-х из 29 детей (10%) было

отмечено развитие рецидива в зоне оперативного вмешательства, когда облучение начиналось в поздние (более 10 дней) сроки после операции, и этот показатель был значимо выше ($P=0,01$) по сравнению с больными, облученными через короткий промежуток времени.

Thomas et al. (1984) сообщил почти аналогичные данные по частоте местного рецидива в зависимости от сроков начала послеоперационной лучевой терапии (у 8% детей из 99, если этот период был более 10 дней и у 0,8% из 251 больного, если срок был более короткий).

Во время предоперационного облучения в зону лучевого воздействия включаются пораженная почка с ее сосудами и лимфатическими узлами. Верхняя граница располагается на уровне купола диафрагмы, нижняя - на уровне нижней мезентериальной артерии, внутренняя - за средней линией, по противоположному краю позвоночного столба. В общем, лечебную мишень составляет: опухоль и ее ложе, почка или ее ложе с 2-3 см от ее края.

Аналогичные границы "мишени" и в послеоперационный период, за исключением того, что облучается не почка, а ее ложе.

При необходимости дополнительного локального облучения ложа опухоли, вследствие наличия остаточной опухоли, неблагоприятного ее гистологического строения, поля выбираются с таким расчетом, при котором исключается облучение позвоночника.

При облучении всей брюшной полости необходимо тщательно защищать тазобедренные суставы для предупреждения нарушения роста костей, что в отдаленные сроки может привести к соскальзыванию головок бедра. Это осложнение встречается даже при дозах ниже 20 Гр (Silverman et al., 1981).

Выбор адекватного объема облучения не только ведет к уменьшению числа отдаленных осложнений, но и отчетливо влияет на исход заболевания. Как сообщили Thomas et al. (1984), после проведенного ими многофакторного анализа, использование ограниченных по размеру полей облучения ведет к увеличению числа рецидивов опухоли ($P=0,002$).

Лучевая терапия осуществляется на дистанционных мегавольтных аппаратах (гамма-терапевтических установках типа "Рокус", линейных ускорителях, генерирующих фотоны с энергией 4-6 МэВ) с использованием двух противоположащих встречных полей (переднего и заднего). Для уменьшения лучевой нагрузки на

критические органы можно использовать свинцовые блоки, которые помещаются на 0,5 см внутрь от/ края светового поля.

При выборе суммарной очаговой дозы можно считать, что при комплексном современном лечении детей с нефробластомой необходимо подведение относительно невысоких доз ионизирующего излучения.

В ситуациях, при которых имеется необходимость облучения всей брюшной полости, в настоящее время рекомендуется облучение в дозе 10 Гр, рассчитанных на среднюю фронтальную плоскость, разовой очаговой дозой 1,5-1,8 Гр, подводимых 5 раз в неделю (Thomas, 1992).

В НИИ ДОГ РОНЦ до настоящего времени при облучении брюшной полости использовались дозы 20-24 Гр, которые подводились с использованием гиперфракционирования, при котором суточная доза 2 Гр делилась на две фракции по 1 Гр с интервалом 4 часа. Отмечена хорошая переносимость такого курса лучевой терапии без каких-либо выраженных острых реакций со стороны кишечника.

В ряде случаев, в частности, при неполном удалении опухолевого очага, необходимо локальное облучение в дозе 20 Гр, подводимых по 1,5-1,8 Гр 5 раз в неделю, а при анапластических нефробластомах величина очаговой дозы колеблется в зависимости от возраста от 12 до 28 Гр.

При больших остаточных blastомах, плохо реагирующих на полихимиотерапию, рекомендуется дозу на опухоль увеличивать до 40-45 Гр. Аналогичный подход к выбору дозы должен быть и при опухолях, имеющих неблагоприятное гистологическое строение.

В исследованиях D'Angio et al. (1981) было показано, что у маленьких (до 12 месяцев) детей с нефробластомой I-II стадии с благоприятным гистологическим строением лучевую терапию необходимо **ИСКЛЮЧИТЬ**, т.к. она не оказывает влияния на результаты комбинированного лечения, основными компонентами которого являются операции и двухкомпонентная химиотерапия. Далее было отменено, что при III стадии нефробластомы, имеющей благоприятное гистологическое строение, уменьшение очаговой дозы от 20 Гр до 10 Гр (по 1,8 Гр) несет риск увеличения частоты возникновения рецидивов после проведения двухкомпонентной химиотерапии (дактиномицин + винкристин). Этот отрицательный эффект не наблюдается, если к двум лекарственным препаратам добавить адриамицин. Вследствие этого было сделано заключение

о том, что в этих клинических ситуациях предпочтительно проведение трехкомпонентной химиотерапии и облучение ложа опухоли в дозе 10 Гр. При таком лечебном подходе снижается число поздних лучевых повреждений и повышается возможность излечения клинически невыявленных отдаленных метастазов.

И все же, ряд авторов, из-за кардиотоксичности адриамицина предпочитают проводить двухкомпонентную химиотерапию.

Если отмечается неэффективность химиотерапии или прогрессирование при начальном использовании указанных выше схем, применяется программа VAB-6:

Винбластин 4 мг/м², внутривенно, в 1-й день;

Циклофосфан 600 мг/м², внутривенно, в 1-й день;

Блеомицин 6 мг/м², внутривенно, в 1, 2 и 3 дни;

Платидиам 100-200 мг/м², внутривенно инфузией в 4-й день.

Corn et al. (1992), проанализировав данные 365 детей в возрасте до 12 месяцев, показали, что при нефробластоме, имеющей благоприятное гистологическое строение и без метастазов при установлении первичного диагноза, можно получить превосходные результаты при использовании двухкомпонентной химиотерапии (послеоперационной) в дозах, уменьшенных на 60%. При этом у всех детей не было зарегистрировано ни одного случая смерти из-за токсичности химиопрепаратов и сопутствующих инфекционных заболеваний. 4 года прожило из 199 новорожденных с нефробластомой I стадии 96% пациентов, из 38 маленьких детей со II стадией - 95%, и из 19 с III стадией - 90%. Причем эти результаты оказались практически одинаковы с полученными у более старших детей, перенесших химиолечение в полных дозах. Так, из 498 детей с I стадией нефробластомы 4 года прожило 92% больных, со II стадией - 94%, с III стадией - 91%. Хотелось бы подчеркнуть, что все дети имели нефробластому "благоприятного" гистологического строения.

Лучевая терапия.

Этот вид лечения за последние годы претерпел заметные изменения. Еще в 50-е годы он был единственным средством, дополняющим радикальность оперативного лечения. Эта комбинация позволила улучшить результаты хирургического лечения с 20% до 50-57% (Paterson, 1958; Kinzel et al. 1960 и др.). Интересные данные приводит Kllapproth (1969), который обобщил данные по эффективности лечения больных нефробластомой на

этапе сочетания хирургии и лучевой терапии. Он изучил данные 1222 больных, из которых более 5 лет прожило 20,9% детей после одной нефрэктомии; 27,2% - после операции и послеоперационного облучения и 26,2% - после предоперационного лучевого воздействия. Эти факты показывают, что ионизирующие излучения, применяемые на разных этапах комбинированного лечения, улучшают результаты оперативного вмешательства на 6-7%. При этом предоперационное облучение использовалось, в основном, у детей с первично большими опухолями и с первично изолированным поражением легких и меньшим числом метастазов, а также при более длительном интервале между окончанием первичного лечения и выявления метастазов. Результаты исследования показали, что при одновременном проведении лекарственного и лучевого лечения получен худший эффект, чем при химиотерапии, предшествовавшей облучению. Так, полная или выраженная регрессия метастазов в легких наблюдалась соответственно у $60 \pm 7\%$ и $80 \pm 7\%$ детей.

Анализ данных также показал, что после одного крупнопольного облучения ни у одного больного не наблюдалось рентгенологических признаков изменений со стороны нормальных легочных тканей.

Прогноз нефробластом в основном определяется стадией опухолевого процесса в момент поступления, морфологическим вариантом новообразования и возрастом ребенка. В I стадии заболевания можно добиться выздоровления у 90% больных, при II стадии - до 80%, при III стадии - до 40%, при IV стадии - до 20%, при билатеральных поражениях в зависимости от распространенности и характера поражения почек возможны от 10 до 50% выздоровления.

Результаты лечения существенно хуже при мезенхимальном типе нефробластом по сравнению с типичным вариантом. Наилучшие результаты лечения получены у детей в возрасте от одного года, у которых во многих случаях при мезобластической нефроме можно обойтись только хирургическим лечением.

ДВУСТОРОНЯЯ НЕФРОБЛАСТОМА

У 8% детей с нефробластомой во время установления диагноза обнаруживается поражение обеих почек (В.И.Лебедев, 1985). При этом тактика лечения зависит от распространенности

процесса в каждой почке. Каждый больной с синхронной двусторонней опухолью нуждается в индивидуальном подходе к лечению (Г.В.Голдобенко, Д.Зикиряходжаев, 1997),

При удовлетворительной функции почек современная полихимиотерапия играет важнейшую роль в достижении регрессии опухоли, достаточной для ее экономного удаления. Кроме того, успешное ее проведение может оказать существенное влияние на применение лучевого лечения. В начале комплексного лечения возможно использование двухкомпонентной химиотерапии (дактиномицин + винкристин), а в случае малой ее эффективности необходимо назначение других химиопрепаратов. При показаниях облучение почки проводится в дозе не выше 16 Гр по 1,6-1,8 Гр 5 раз в неделю. Повышение этой дозы несет опасность развития лучевого нефрита в единственной почке ребенка. Наш опыт лечения детей с двусторонней нефробластомой показывает, что эти дозы излучения практически не влияют на функцию оставшейся удаленной почки.

Послеоперационное облучение зоны удаленной почки проводится в том же объеме и в тех же дозах, которые были описаны при лечении односторонней опухоли.

Результаты лечения.

Число излеченных больных нефробластомой составляет около 90% (В.И.Лебедев, 1990; D'Angio et al., 1989). В связи с этим изучение поздних нарушений, обусловленных проведенным лечением, имеет большое практическое значение, так как они могут оказывать существенное влияние на последующую жизнь бывшего больного.

В исследовании Dubousset (1980) было показано, что из 59 успешно леченных пациентов по поводу нефробластомы между 1950 и 1963 годами, у 63% имелся кифоз и у 40% сколиоз. Для предупреждения этих деформаций рекомендуется симметричное облучение позвоночника и проведение ранних мероприятий по его укреплению. Heaston et al. (1979) показали, что изменения скелета после использования мегавольтных излучений так же часты, но менее выражены по сравнению с нарушениями, вызванными ортовольтными излучениями. Thomas et al. (1983) подтвердили высокую частоту развития сколиозов (у 14 из 26 больных), но с минимальными функциональными нарушениями.

Поздние нарушения функции почек могут встречаться даже через 10 лет после окончания лечения. К ним относятся протеинурия, обусловленная гломерулосклерозом, повышение сывороточного креатинина, несмотря на компенсаторную гипертрофию противоположной почки, повышение кровяного давления. Последнее чаще наблюдается у больных, которым проводилось облучение всей брюшной полости.

Поданным Breslow et al. (1988), облученные больные имеют несколько больший риск заболеть второй опухолью. В сию группах детей вторые новообразования составили 10,8% у подвергавшихся лучевому воздействию и 5% у необлученных больных.

Li et al. (1983) выявили 10 новых опухолей среди 478 детей с нефробластомой, леченных в течение 44 лет. При этом у 9 из 10 больных они располагались в зоне полей облучения. Число вторых новообразований увеличивается в группах больных, живущих более 10 лет после окончания лечения.

Глава семнадцатая. НЕИРОБЛАСТОМА

Нейробластома - одна из наиболее часто встречающихся и в то же время специфичная для детского возраста опухоль. Ежегодно нейробластомой заболевают 6-8 детей на 1 миллион детского населения до 15 лет (средний возраст - 2 года). Большинство исследователей указывают, что нейробластома составляет приблизительно около 7% всех злокачественных опухолей в детском возрасте и в структуре заболеваемости занимает шестое место. Наиболее часто нейробластома обнаруживается у детей в возрасте 2-3 лет. Большинство авторов отмечают, что в раннем детском возрасте нейробластома встречается чаще, чем у детей старшего возраста.

Нейробластома - это злокачественная опухоль, впервые описанная в 1865 году Вирховым. Он присвоил ей название "глиома". На врожденный характер нейробластомы указывали уже в 1880 г. Н.Рагсег, который описал ее как "врожденную саркому", а в 1891 г. G.Marchand сообщил об опухоли правого надпочечника, состоящей из симпатических ганглиозных клеток, у девочки 9 мес. и первый распознал морфологическую сущность заболевания. В 1910 году Wright доказал, что эта опухоль развивается из эмбриональных нейробластов симпатической нервной системы и дал ей название "симпатогониома". Г.В.Чистович (1967), О. Lingley и соавт. (1967) указывают, что к общему числу детей с нейробластомами больные в возрасте до 1 года составляют 12-45%. М.Logimer и соавт. (1969), D.Sawaguchi и соавт. (1973), располагающие большим числом наблюдений, отмечают, что у детей до 1 года они встречаются не менее чем в 32% от общего числа нейробластом всех возрастов. Н.Kahn (1970) сообщает, что у одного из 200 детей в возрасте до 3 месяцев (0,5%) обнаруживали нейробластомы в надпочечниках. По сведениям I.Shanklin, D.Sotelo (1969), общая частота выявления нейробластом у детей до 4 мес. на вскрытиях равнялась 0,63%. По данным J.Fraumani, R.Miller (1969), смертность от нейробластом в период новорожденности составляет 1,3 на 1 млн. родившихся. Среди детей до 1 года заболеваемость нейробластомой, поданным I.Vizag, R.Modan (1969), составляет от 4,9 на 100000, или 25% всех опухолей у детей 1-го года жизни.

Нередко случайно, при микроскопическом исследовании, нейробластома обнаруживается у маленьких детей, погибших от неопухолевых заболеваний. Это говорит о том, что ряд этих бластом протекает бессимптомно и спонтанно регрессирует (Beckwith, Perrin, 1963).

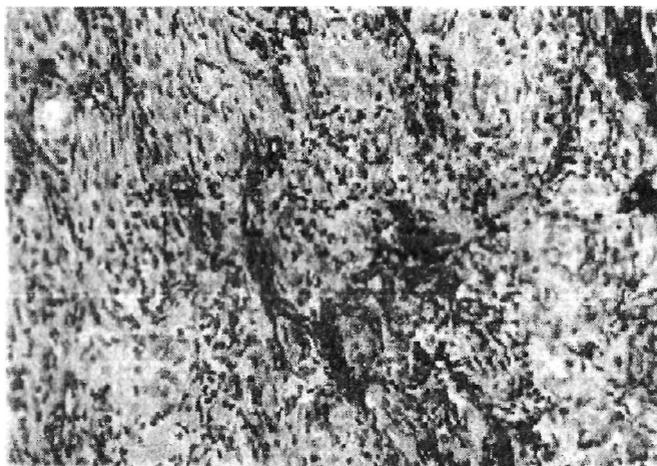
Опухоль исходит из клеток симпатической нервной системы и может встречаться в любой области тела, но чаще локализуется в забрюшинном пространстве и заднем средостении. В зависимости от клеточного состава различают три основные разновидности нейробластомы: симпатогониома, симпатобластома, ганглио-нейробластома.

Гистологическое строение нейробластомы представляет большой теоретический и практический интерес.

Симпатогониомы, входящие в группу нейробластом, исходят преимущественно из надпочечника, реже - из симпатических ганглиев и представляют собой крупные, неправильной формы узлы, обычно плотной консистенции, иногда с размягчением в центре. На разрезе узлы имеют пестрый вид из-за чередования серо-розовых, желтых и темно-красных очагов (некрозы и кровоизлияния). Опухоли имеют очень тонкую соединительно-тканную капсулу и прорастают в окружающие органы и ткани. Основная масса опухоли состоит из мелких клеток - симпатогониев с круглым, хорошо окрашенным ядром, часто гиперхромным, окруженным тонким ободком цитоплазмы. Часто цитоплазма окрашивается настолько слабо, что опухоль представляется состоящей из "голых" ядер. Симпатогонии образуют компактные тяжи, где клетки расположены в виде палисадов. Клетки опухоли настолько сходны с лимфоцитами, что ее удается отличить от лимфосаркомы главным образом по наличию нейрофибрилл, окрашивающихся по Ван-Гизону в желтый цвет и импрегнирующихся в черный цвет ПО Компасу и Бильшовскому. Вторым отличительным признаком симпатогониом служит образование псевдорозеток, представляющих собой клетки, расположенные в виде венчика вокруг полости, заполненной нежнофибрилярными отростками, идущими к центру розетки. Встречается много митозов. Клеточные тяжи ограничены соединительнотканнными перегородками, содержащими некоторое количество коллагеновых волокон, хорошо видимых при окраске до Ван-Гизону. Леммоциты (шванновские клетки) не встречаются. Как правило, отмечаются крупные и мелкие очаги



Р и с. 51. Нейробластома (симпатогониома). Распространение процесса за капсулу лимфатического узла. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 90 х.



Р и с. 52. Нейробластома (симпатогониома). Ткань лимфатического узла почти полностью выполнена разрастаниями крупных клеток со светлым пузырьковидным ядром и узкой цитоплазмой, образующих островки и тяжи. Среди них встречаются вытянутые клетки угловатой формы с гиперхромными ядрами неправильной формы. Встречаются крупные клетки типа "чернильных пятен" и многоядерные клетки, но преобладают светлые клетки, напоминающие ретикулярные.
Увеличение 300 х.

некрозов и кровоизлияний. Довольно часто можно видеть прорастание опухоли в кровеносные сосуды.

Симпатобластомы, также входящие в группу нейробластом, имеют вид крупных и бугристых узлов, окруженных более плотной соединительно-тканной капсулой. Эти опухоли также инфильтрируют окружающие ткани и окутывают магистральные сосуды в виде муфт. Прорастания в просвет магистральных сосудов не отмечается. По внешнему виду симпатобластомы мало отличаются от симпатогониом, но чаще, чем последние, исходят из симпатических ганглиев. Симпатобластомы лучше васкуляризованы и имеют большее, чем в симпатогониомах, количество очагов некрозов и кровоизлияний. Очаги обызвествления имеют вид рассыпанных в ткани плотных белесоватых зерен диаметром от 0,1 до 1 см. Гистологическая структура отличается от симпатогониомы присутствием более зрелых элементов - симпатобластов. Эти клетки значительно крупнее симпатогониев и имеют довольно светлые, крупные ядра с сетчатым хроматином и хорошо заметными ядрышками. Цитоплазма окружает ядро в виде более широкого четкого пояска. В симпатобластомах резко выражен полиморфизм клеток от мелких лимфоцитоподобных симпатогониев до крупных многоядерных симпатобластов. Размножение происходит как митотическим, так и amitotическим путем, с образованием гигантских многоядерных клеток, которые располагаются более беспорядочно, чем в симпатогониомах, но иногда образуют довольно правильные ряды. В симпатобластомах всегда много псевдорозеток. В ядрах клеток часто выражены дистрофические изменения (уродливые ядра, пикноз), которые особенно резко выявляются около очагов некрозов, встречающихся в этих опухолях довольно часто. Нередко в очагах некрозов имеются крупные и мелкие участки с отложением извести. Строма опухоли состоит из хорошо васкуляризованной соединительной ткани, включающей пучки коллагеновых волокон. Гистологическая структура метастазов симпатогониомы и симпатобластомы не отличается от таковой основного узла.

При изучении нейробластомы, ее морфологии, течения, способности к спонтанной регрессии выявляются определенные закономерности, имеющие значительный интерес для педиатрической онкологии.

Ганглионейтбластома - это промежуточная форма опухоли, лежащая между нейробластомой (симпатогониомой, симпато-

бластомой) и ганглионевромой. Зрелые ганглионарные клетки и недифференцированные нейробластомы встречаются в различных отделах опухоли в разных пропорциях.

Ганглионеврома состоит из зрелых ганглионарных клеток и относится по своей природе к доброкачественным опухолям. Она часто обызвествляется. Kemshead et al. (1985) полагают, что все ганглионевромы - это зрелые нейробластомы.

В отделении Детской онкологии НИИ ДОГ РОНЦ нейробластомы подробно изучались В.И.Лебедевым (1968), М.А.Израильской (1968, 1969, 1970), Л.Г.Рязановой (1972) и особенно А.Ф.Бухны (1968,1970,1972). Сведения по этим работам, а также некоторые другие сведения, представляющие интерес при изучении нейробластом у детей раннего возраста, обобщил А. В.Ясонов (1977).

Преобладание опухолей симпатической нервной системы у детей раннего возраста обусловлено особенностями развития симпатической нервной системы человека. Симпатические нервные волокна и хромаффинная ткань имеют общее эмбриональное происхождение - от симпатикобластов ганглионарных пластинок и у плода, и у ребенка раннего возраста хромаффинная ткань представлена в основном внеэкстрамедулярно (у детей моложе 1 месяца хромаффинная ткань в надпочечниках отсутствует). У новорожденных имеются лишь отдельные небольшие группы довольно мелких клеток, так называемые мозговые шары, состоящие из вросших в эпителиальный надпочечник симпатогоний. Эти клетки дают отрицательную реакцию на хром и неспецифические ферменты, что свидетельствует о ранней стадии их развития (Т.Г.Семащкевич, 1965). Основными функционирующими органами хромаффинной системы у детей раннего возраста являются параганглии, которые обычно развиваются на первом году жизни, растут в течение 2-ого года, а затем претерпевают обратное развитие и уступают место медулярной части надпочечника. При этом наиболее крупным и постоянным является аорто-поясничный параганглий, который к рождению ребенка хорошо развит и активно функционирует. Параганглий состоит из нескольких образований, иногда связанных друг с другом, расположенных попарно вдоль аорты, имеющих удлиненную форму, блестящий коричневый цвет и консистенцию, подобную лимфатическому узлу. Эти параганглии могут доходить до бифуркации аорты и еще ниже. Они не имеют выраженной капсулы и состоят из хромаффинных клеток,

расположенных в ячейках густой капиллярной сети, соединительной ткани и симпатобластов. Детально их изучил А.Андронеску (1970), который указывает, что максимального развития параганглии достигают к 12-18 месяцам жизни ребенка, а потом их секреторная деятельность снижается и происходит обратное развитие. Их дистрофия начинается с процесса гиперемии, инфильтрации лейкоцитами, роста соединительной ткани, они претерпевают жировую и гиалиновую дистрофию, а в 3-летнем возрасте их не видно макроскопически. Остаются только параганглии, расположенные на аорте, которые постепенно претерпевают обратное развитие в 10-13 лет. А.К.Ковешникова (1958) сообщает, что только в возрасте 5 лет клеточное строение ганглиев становится таким же, как у взрослых; симпатическая система, формируясь в виде ганглиев во внутриутробном периоде, не заканчивает свое развитие до конца беременности,

При такой интенсивности и напряженности процессов роста и развития симпатической нервной системы создаются условия, в которых могут возникнуть отклонения в сторону избыточной, ненормальной, опухолевидной пролиферации нейрогенных тканей. Следует учитывать, что в первый год жизни у ребенка имеются факторы, вероятно, гуморальные, которые не только вызывают интенсивный рост и дифференцировку нервной ткани, но приводят к обратному развитию, регрессии и дистрофии тканевых структур, - таких, как, например, параганглии. В этой связи интересны сведения Н. Heilstrom и соавт. (1968), которые показали, что матери больных нейробластомой детей (а часто и другие ближайшие родственники) обладают иммунитетом против нейробластомы.

Возможно, нейротропные факторы могут воздействовать не только на нормальные клетки, но и на опухолевые клетки нейробластом, особенно у детей раннего возраста. По-видимому, это связано и с особыми иммунологическими состояниями новорожденных и грудных детей, в это время нейробластома еще на пути к полному биологическому атипизму; влияние в этот момент со стороны различных систем ребенка и матери на новообразование может привести к обратному развитию опухоли и бурной, диссеминации, что подтверждают многочисленные клинические наблюдения.

Э.Поттер (1971) считает, что множественные очаги генерализации нейробластомы у маленьких детей обусловлены не метастазированием, а одномоментным мультицентрическим ростом.

По мнению А.В.Ясонова, возможность такого мультицентрического роста можно представить, только согласившись с наличием гормональных (факторов, вызывающих одновременно пролиферацию многочисленных очагов примитивных симпатобластов, которые у детей раннего возраста располагаются в различных органах и тканях, хотя автор справедливо указывает, что неясно, почему в то же время эти вероятные гормональные факторы не воздействуют на другие нейрогенные ткани, которые развиваются нормально.

Из всех известных опухолей человека нейробластома наиболее часто достоверно подвергается спонтанной регрессии (A.Eversen, I.Cole, 1966).

А.Ф.Бухны (1972) сообщает, что к 1970 г. в литературе опубликовано 16 гистологически доказанных наблюдений превращения симпатобластом или ганглионейробластом различной локализации в ганглионевромы. К этому числу он добавил 4 наблюдения из нашей клиники.

Чаще всего такая трансформация наблюдалась у детей 1-го года жизни (Е.А.Домбровская, 1963; H.Anderson, 1952; F.CoIdring, 1951; A.Stewart, 1952; I.Kahn, 1970; A.Bolande, 1971; Bend, 1971; D.Carvalho, 1973 и др.). Поданным Ung, Gutjahr (1974), превращение нейробластомы в ганглионеврому наблюдается в 1% случаев. Среди собранных в литературе A.Everson, I.Cole (1966) 175 случаев спонтанной регрессии и трансформации различных злокачественных опухолей человека было 29 нейробластом (17%). В связи с тем, что, по мнению ряда авторов, нейробластома составляет 0,1% всех новообразований (злокачественных) у человека, становится ясным, что она обладает наибольшей потенцией к самоизлечению.

Точные причины, вызывающие регрессию или трансформацию нейробластом, пока неизвестны. Большинство авторов (M.Goldmann et al., 1965; I.Visteldh, 1963 и др.) предполагают, что эти изменения происходят под влиянием каких-то внутренних механизмов организма - развития иммунитета у опухоли или восстановления ранее нарушенных биохимических систем, регулирующих нормальное развитие клеток. В литературе существуют две гипотезы механизмов трансформации нейробластом. M.Cushing, D.Wollbach, еще в 1927 г. описавшие первый достоверный случай перехода нейробластомы в ганглионеврому, предположили, что в таких случаях имеется созревание и дифференцирование симпатобластов в зрелые ганглиозные клетки. Такая возможность доказана рядом работ (I.Goldstein, I.Pinkel, 1958; I.Goldstein et al.,

1964; Burdman, I. Goldstein, 1964). Авторы культивировали *in vitro* в сроки от 1-й недели до 1 года массы недифференцированных нейробластов, взятых при биопсии. Происходили дифференцировка и созревание нейробластов в течение 5 месяцев. Морфологическими показателями созревания служили увеличение размеров ядер, увеличение содержания рибонуклеиновой кислоты в субстанции Ниссля, образование нейрофибрилл и гипертрофия аксонов. Перенос более зрелых нейробластов на следующие среды привел к дальнейшему созреванию их в течение 20 дней до зрелых ганглиозных клеток. Приведенные показатели роста нейробластом *in vitro* были аналогичны таковым при развитии в культуре нормальных нервных клеток эмбриона и новорожденных детей (S. Levi, M. Meyer, 1937; M. Willis, 1960). Объяснение этого механизма можно найти в связи с гормонами роста или ферментом, который известен как фактор роста нервной ткани (ФРНТ) (D. Montalcini et al., 1960). Этот фактор обнаружен почти во всех тканях многих видов животных и человека и вызывает дифференцировку и рост незрелых нервных клеток, в том числе симпатобластов симпатических ганглиев у зародышей млекопитающих, $i \quad d > \cdot \cdot i$

Исследования, проведенные А.Ф. Бухны с целью использования фактора роста нервной ткани для диагностики и лечения нейробластом у детей, не дали положительных результатов.

Гипотеза другого механизма предложен;! В.И. Лебедевым (1967). По мнению автора, сущность процесса заключается в гибели молодых, незрелых элементов опухоли - симпатогониев и симпатобластов, более чувствительных к различным лечебным воздействиям: рентгеновским лучам, лекарственным препаратам и т.д. То, что трансформации нейробластом может способствовать лечение, подтверждают некоторые авторы. S. Uhlmann (1955), K. Fox и соавт. (1959) и рели слагают, что лучевая терапия может индуцировать и стимулировать созревание примитивных опухолевых клеток. D. Rubin (1968) также считает что действие облучения на ткани является методом увеличения "одоброкачества" и "овзросления" тканей опухоли и рекомендует ДДЯ этого малые дозы облучения. М. Коор и соавт. (1969) предполагают, что лучевая терапия может индуцировать и стимулирован, созревание примитивных опухолевых клеток. J. Nitochke (1968) также считает, что малые дозы облучения способствуют созреванию опухолевых клеток. М. Коор (1964) отмечает, что высокие дозы облучения, по-видимому, неблагоприятны для дифференцировки нейробластом.

По нашему мнению, процессы регрессии и доброкачественного превращения нейробластомы в настоящее время непредсказуемы и неуправляемы. Мы располагаем наблюдением за оперированной девочкой, у которой отмечено не только трансформирование симпатобластов в ганглионеврому, но и развитие диссеминации оставшейся неудалимой части злокачественной симпатобластомы через 7 лет после специфической терапии (девочка была оперирована в возрасте 7 месяцев). Несмотря на большое число работ, посвященных регрессии нейробластомы, эта проблема пока остается биологической загадкой, решение которой, по-видимому, может дать ключ к успешному лечению этой высокозлокачественной опухоли.

Клиника. Нейробластомы могут локализоваться во всех областях (на шее, конечностях, туловище, грудной клетке, животе и т.д.). В основном они бывают расположены в забрюшинном пространстве (76%) и в заднем средостении (11%). Наибольший практический интерес представляет нейробластома забрюшинной области.

При нейробластоме относительно рано наступает генерализация процесса, поэтому симптомы заболевания быстро нарастают. Среди них бросаются в глаза бледность кожных покровов, сходная с бледностью кожных покровов при лейкозе. Нередко уже в самом начале заболевания можно отметить снижение аппетита, капризы ребенка, иногда субфебрильную температуру, рвоту. Эти симптомы по мере развития опухолевого процесса постепенно, а часто резко нарастают. Иногда ребенок отказывается от груди (или от прикорма), плачет, иногда сучит ногами. Бывает частая рвота, запор.

При пальпации обнаруживается бугристая, малоподвижная опухоль, обычно в верхних квадрантах живота. Как и другие опухоли у детей, она выявляется случайно, во время купания или пеленания ребенка. В то же время при нейробластоме, учитывая выраженность общих симптомов, опухоль могла бы быть обнаружена ранее при целенаправленном исследовании ребенка. Окружность живота увеличена; живот нередко деформирован, может быть развернута реберная дуга. Мы наблюдали у 3 детей выбухание в поясничной области со стороны опухоли. Нередко выражена подкожная сосудистая сеть в верхней половине живота и грудной клетки. И хотя у детей редко наблюдается "голова медузы", при нейробластоме такое возможно. Когда нейробластома сопровождается асцитом, опухоль может не прощупываться. У детей также в связи с повышением внутрибрюшного давления могут быть грыжевые

выпячивания в области пупка и паховой области, пастозность нижних конечностей и передней брюшной стенки. При больших размерах опухоли она может вызвать симптомы, связанные со сдавленной соседних органов и магистральных сосудов.

Нередко клиническая симптоматика обуславливается не первичной опухолью, а метастазами. Известно, что при нейробластоме рано наступает генерализация процесса. Это часто наблюдается у маленьких детей, тогда метастазы нередко служат поводом для диагностики нейробластомы. При метастазах в кости черепа определяются опухолевые бугорки в области волосистой части головы, иногда на лбу, а также экзофтальм и окологлазничные кровоизлияния. Часто пальпируются увеличенные шейные лимфатические узлы. При метастазах в печень, которые нередко дает нейробластома, последняя может быть увеличена и бугриста. Метастазы в печень характерны для детей раннего возраста. Поражаются также кости и среди них чаще нижние конечности (наиболее характерное поражение - метафиз бедра). Редко могут наблюдаться патологические переломы. Встречается симметричное метастазирование в кости.



Рис. 53. Эстезионеуробластома с прорастанием в орбиту.



Рис. 54. Метастаз нейрбластомы в орбиту.

Некоторые авторы предлагают выделять особые типы метастазирования: Пеппера (опухоль исходит из правого надпочечника и метастазирует в печень и лимфатические узлы брюшной полости), Гетчинсона (опухоль левого надпочечника с метастазированием преимущественно в кости) и Смита (метастазирование в кожу). Согласно нашим наблюдениям, указанные синдромы в чистом виде встречаются редко. Однако следует отметить, что для младшего детского возраста свойственна большая частота метастазирования в органы брюшной полости, а для старшего - в кости скелета. Метастазы в легкие встречаются значительно реже.

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, сдавливания век. 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 межverteбральные отверстия со сдавлением спинного мозга (опухоли в виде "гантели"), вызывают характерные неврологические симптомы, к которым можно отнести такие, как вялый паралич конечностей и/или нарушение мочеиспускания с напряженным мочевым пузырем.

Вид больного ребенка в стадии генерализованной нейробластомы характерен: он резко бледен, истощен, с синими кругами, реде о кровоизлияниях под глазами, иногда с буграми в лобной и височной областях. Нередко отмечается экзофтальм, живот резко увеличен в объеме, покрыт сетью расширенных венозных сосудов. Дети настолько слабы, что плохо держат голову.



Рис. 55. Синдром Горнера при нейробластоме шеи: сужение зрачка левого глаза миоз на стороне поражения, в результате чего зрачки глаз имеют разную величину - анизокория; анофтальм левого глазного яблока • верхнего ж.к.1 левого глаза.

Г.В.Голдобенко и Д.З.Зикиряходжаев (1W) сообщили, что по сводным данным 7 сообщений, объединяющих 1210 больных, нейробластомы выявлены в надпочечнике у 32% детей, в паравертебральном забрюшинном пространстве - у 25%, в заднем средостении - у 15%, в зоне таза - у 5,6% и на шее - у 2%. Число неустановленных зон первичного развития опухоли было в 17% случаев.

Для нейробластомы характерна выраженная анемия, значительно увеличенная СОЭ. У ряда больных наблюдаются транзиторное повышение артериального давления, тахикардия, отмечаются различные вегетативные нарушения (повышенная потливость, иногда в виде профузного пота, выпадение волос).

У новорожденного могут быть значительная гепатомегалия и отек. У такого ребенка можно подозревать врожденную водянку (П.Конрад, Д. Эртл, 1981). У детей младшего возраста заболевание может проявляться в замедлении развития, повышении возбудимости. Нейробластома с метастазами в костный мозг, независимо от возраста больного, может выразиться в анемии или имитировать развитие лейкоза (A.Evans et al., 1976).

Г.В.Голдобенко и Д.З.Закирходжаев (1997) указывают, что метаболические изменения, развивающиеся в результате роста опухоли, ведут к появлению ряда общих симптомов. Так, в результате повышения уровня катехоламинов и, иногда, вазоактивных интестинальных пептидов (VIP) у детей могут появляться приступы потливости и бледности кожных покровов, сопровождающиеся жидким стулом и гипертензией. Эти симптомы могут проявляться независимо от локализации нейробластомы и их интенсивность снижается при успешном лечении больного.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Такие общие симптомы, как отставание в развитии, массе тела, снижение аппетита, бледность кожных покровов, анемия, увеличение СОЭ, субфебрильная температура, без явлений какого-либо детского заболевания, должны насторожить врача и заставить его провести обследование для исключения злокачественной опухоли. Осмотр позволяет отметить при нейробластоме бледность кожи, чрезмерно развитую сеть подкожных сосудов, увеличение и иногда деформацию живота. Большое значение имеет пальпация, которая у большинства больных должна быть проведена с применением миорелаксантов. Обычно определяется малоподвижная бугристая опухоль, располагающаяся в верхних отделах живота.

При лабораторном обследовании отмечаются анемия той или иной степени выраженности, увеличение СОЭ. При поражении костного мозга - клетки симпатобластов, получаемые при костномозговой пункции, иногда тромбоцитоз. Симпатобласты встречаются в костном мозге не менее, чем у 30% детей.

Важным методом распознавания брюшинных нейробластом и проведения дифференциальной диагностики с другими

опухолью является определение суточной экскреции с мочой **катехоламинов**, их предшественников и метаболитов (ванилинминдальная и гомованилиновая кислоты). В 1959 г. впервые было показано, что у детей с ганглионейромой повышается уровень содержания ванилилминдальной кислоты. В настоящее время известно, что клетки нейробластомы сами секретируют в большом количестве катехоламины в дополнение к метаболитам. У детей с нейробластомой наблюдается резкое повышение экскреции указанных веществ почти в 85% наблюдений, в то время как при других новообразованиях этого не отмечают. Помимо повышения абсолютных величин содержания в моче катехоламинов, наблюдается преимущественное увеличение "незрелых" фракций - дофамина и ДОФА. Соответственно значительно возрастает экскреция метаболитов катехоламинов ванилилминдальной и гомованилиновой кислот. Данный метод исследования является не только ценным диагностическим тестом, но служит также показателем эффективности проведенного лечения, динамики опухолевого процесса.

Определенное диагностическое и прогностическое значение имеет определение нейробластом у детей нейроноспецифической энтолазы (NSE). Этот гликолитический энзим в виде двух форм содержится в тканях головного мозга и нейроэндокринных тканях. Обе формы энтолазы являются биологически и иммунологически самостоятельными субъединицами. Гамма-энтолаза находится в нейронах и поэтому называется нейроноспецифической энтолазой (NSE). У детей с нейробластомой наблюдаются высокие уровни содержания NSE в сыворотке крови, но такие же показатели встречаются и при других формах злокачественных новообразований - таких, как нейробластомы, саркома Юинга, Лимфома, саркомы мягких тканей и острые лейкозы (Cooper et al., 1987). В связи с этим определение NSE при диагностике должно оцениваться с большой долей осторожности. Однако ЭТО! тест имеет определенное прогностическое значение. В частности, низкие уровни содержания NSE связывают с хорошим прогнозом, а у детей с диссеминированной формой заболевания, то-есть прогностически неблагоприятной, отмечают высокие уровни содержания сывороточной NSE.

У больных нейробластомой, имеющих стадию IVS, дающую хороший прогноз, обычно наблюдались более низкие уровни NSE

по сравнению с детьми, имевшими IV стадию заболевания при равных размерах первичной опухоли. Это подтверждает мнение о том, что нейробластома стадии IVS имеет биологические характеристики, отличающиеся от аналогичной опухоли в других стадиях.

Необходимо подчеркнуть, что нейроно-специфическая энолаза является недостаточно специфичным маркером нейробластомы.

У детей с нейробластомой наблюдается повышение уровня ферритина, который снижается с процессе лечения и нормализуется в период ремиссии. Полагают, что повышение содержания ферритина в сыворотке крови происходит по следующим причинам: из-за повышения количества неиспользуемого железа, обусловленного анемией; из-за увеличения синтеза ферритина нейробластоматозными клетками с последующей секрецией в плазму (Harm et al., 1986).

Отмечается, что количество этого маркера почти не увеличивается у детей с нейробластомой I и II стадий, но оно заметно изменяется у больных с III и IV стадиями заболевания. Evans et al. (1987) выделили три группы больных, имевших различный прогноз течения заболевания:

1) хороший, при нормальном содержании ферритина в сыворотке и возрасте менее 2-х лет; в этой группе прожило 93% детей;

2) умеренный, при нормальном уровне ферритина и возрасте 2 года и старше; 2 года без признаков заболевания наблюдалось у 58% больных;

3) плохой, при повышенном содержании ферритина; двухлетняя продолжительность жизни у этих детей была 19%.

Определенное диагностическое и прогностическое значение имеет определение у детей, страдающих нейробластомой, ганглиосаидов - мембрано-связанных гликолипидов, присутствующих в плазме большинства из этих больных. При наличии активно растущей опухоли концентрация дисиалоганглиосаида GD_2 возрастает в 50 раз по сравнению с нормальным уровнем. Отмечено, что при успешном лечении уровень этого маркера быстро снижается и вновь может увеличиться при появлении рецидива. Кроме того, было зарегистрировано, что количество циркулирующего GD_2 не повышается у детей с ганглионейромой.

Кроме клинического и лабораторного обследования ребенку с нейробластомой или подозрением на нее обязательно

выполнение костно-мозговой пункции или трепанобноспс грудины и крыла подвздошной кости. Полученные аспираты или биоптаты изучаются цитологически, иммунологически или с помощью проточной цитометрии. Отмечено, что при этом они должны быть получены не менее, чем из 4-х зон.

При подозрении или наличии опухоли в брюшной или тазовой полостях всегда первым должно выполняться ультразвуковое исследование (УЗИ). Повторная эхография, компьютерная томография проводятся перед решением вопроса о первичном или отсроченном оперативном вмешательстве. Данные, полученные при этом, помогают уточнить локализацию, распространенность опухоли и ее связь с интра- и экстраперитонеальными структурами та зоной и брюшной полостей, а также выявить наличие в ней мелких кальцинатов, которые не определяются обычной рентгенографией. Возможно также выполнение абдоминальной аортографии, нижней венокаваграфии, которые могут помочь в уточненной диагностике распространенности забрюшинных нейроblastом.

Заключительным этапом клинической диагностики заболевания является аспирационная биопсия с цитологическим, иммунологическим исследованием пунктата. Кроме того, аспираты могут быть изучены с помощью проточной цитометрии.

При диагностике отдаленных метастазов нейроblastомы необходимо, кроме костного мозга, тщательное обследование костей скелета, которые часто ими поражаются, особенно у детей в возрасте 2 года и старше. При стандартной рентгенографии, выполненной во время первичной диагностики, костные метастазы выявляются в 50-60% случаев. Проведение радиоизотопного исследования с использованием радиоактивного технеция (^{99m}Tc) повышает этот пока отель до 80%. В последние годы для диагностики нейроblastом было предложено проведение радиоизотопного исследования с применением метайодобен шлгванидина (^{131}I -MJBG), аналога гванетидипа, меченною полом ^{131}I . (Кенирование, проведенное после введения этого препарата, позволяет **ВЫЯВИТЬ** первичную остаточную и рецидивную опухоль, наличие метастатического поражения костного мозга, костей, лимфатических узлов и мягких тканей. В обзорном сообщении, содержащем данные о 550 больных нейроblastомой, было показано, что более, чем 90% этих опухолей способны накапливать ^{131}I -MJBG (Gelfand и Hoetenagel, 1988).

При динамическом наблюдении за детьми после лечения необходимо уделять пристальное внимание поиску метастатического

поражения костного мозга и костей, используя сцинтиграфию с метайодобензилгванидином, аспирационную и трепанобиопсию. Для этих целей используется также ЯМР-томография.

Следует отметить, что за последние 10 лет в связи с развитием ультразвуковой, компьютерной, ЯМР-томографии и радиоизотопной сцинтиграфии значительно повысилась точность диагностики заболевания, определения его стадии и возможности эффективного наблюдения за детьми после лечения.

Наиболее информативным методом диагностики и дифференциальной диагностики нейробластом является рентгенологическое исследование. Уже на обзорном рентгеновском снимке брюшной полости можно заметить признаки, указывающие на опухоль: наличие патологической тени соответственно пальпируемой опухоли. Тень новообразования имеет расплывчатые контуры и располагается справа или слева от позвоночника, но может находиться и посередине. В ряде случаев у детей раннего возраста при опухолях больших размеров, помимо патологической тени, определяется сколиоз поясничного отдела позвоночника в сторону, противоположную опухоли. Реже (примерно у 20% детей) определяются тени кальцификатов, которые имеют вид мелкоточечных хлопьев и располагаются в центральной части патологической тени.

В специализированных детских онкологических отделениях неперенным методом для диагностики и дифференциальной диагностики нейробластом служит абдоминальная аортография. Рентгенологическая картина при ангиографии у детей с нейробластомами дает представление о степени отклонения или сдавления аорты, а также о положении и направлении почечной артерии на пораженной стороне, что облегчает решение вопроса об объеме предстоящего оперативного вмешательства. Ангиографическая картина существенно отличается от таковой при опухоли Вильмса. На рентгенограммах, снятых в фазе заполнения контрастным веществом артериальных сосудов, хорошо определяются тени почечных артерий, в то же время в области патологического образования сосудистый рисунок или резко обеднен, или не прослеживается. На снимках, сделанных в фазе нефрограммы, выявляются тени почек, имбириванные контрастным веществом и не связанные с патологической тенью.

Все перечисленные методы обследования применяются и для диагностики метастазов.

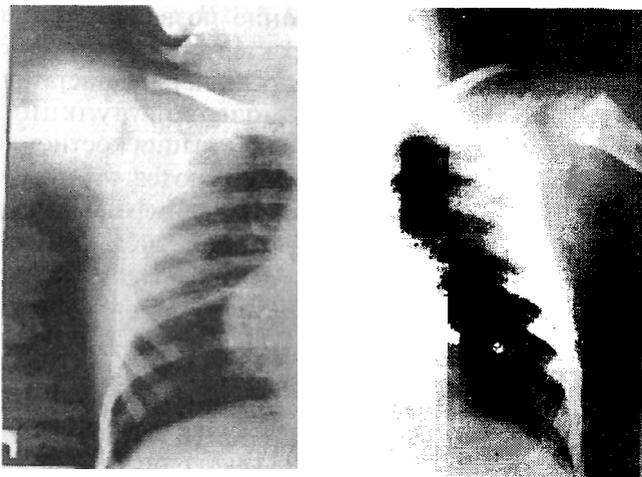


Рис. 56. Нейробластома заднего средостения. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.

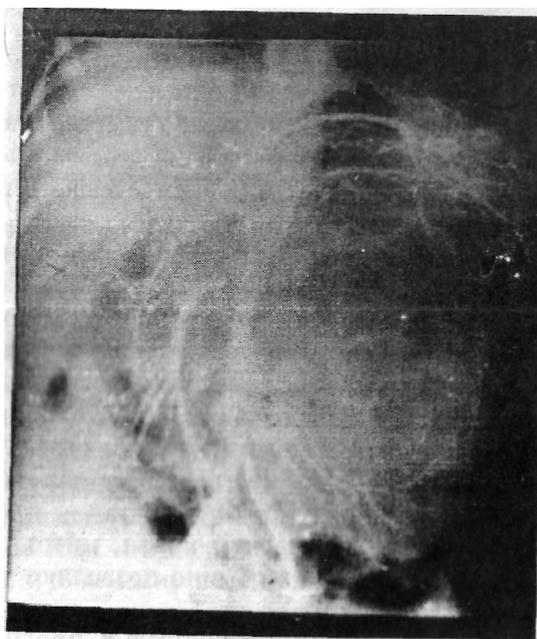


Рис. 57. Ангиограмма больного с симпатобластомой левого надпочечника.

Рентгенологическое исследование позволяет установить поражение костей, которые имеют характер лизиса костной ткани. При радиоизотопном исследовании определяется метастатическое поражение печени, при костномозговой пункции или трепанобиопсии костного мозга - инфильтрация костного мозга (при небольшом поражении обнаруживаются группы более незрелых клеток, которые трудно отличить от лимфоцитов). Иногда при тотальном поражении костного мозга нейробластоме трудно отличить от острого лимфобластного лейкоза. Наиболее часто ее приходится дифференцировать от опухоли Вильмса. Для нейробластомы более характерно резкое ухудшение общего состояния ребенка (выраженная бледность кожных покровов, похудание, анемия, увеличение СОЭ, повышение артериального давления). Опухоль при пальпации малоподвижна, бугристая. На обзорном снимке брюшной полости могут быть обнаружены кальцификаты. На экскреторной урограмме отмечается лишь смещение почки, но нет деформации чашечно-лоханочного аппарата. Мы уже говорили о повышенной экскреции катехоламинов и характерной ангиографической картине при нейробластоме.

Дифференциальная диагностика нейробластомы с лимфосаркомой у детей младшего возраста в отличие от таковой у детей старшего возраста не проводится, ибо у детей моложе 1 года она практически не встречается.

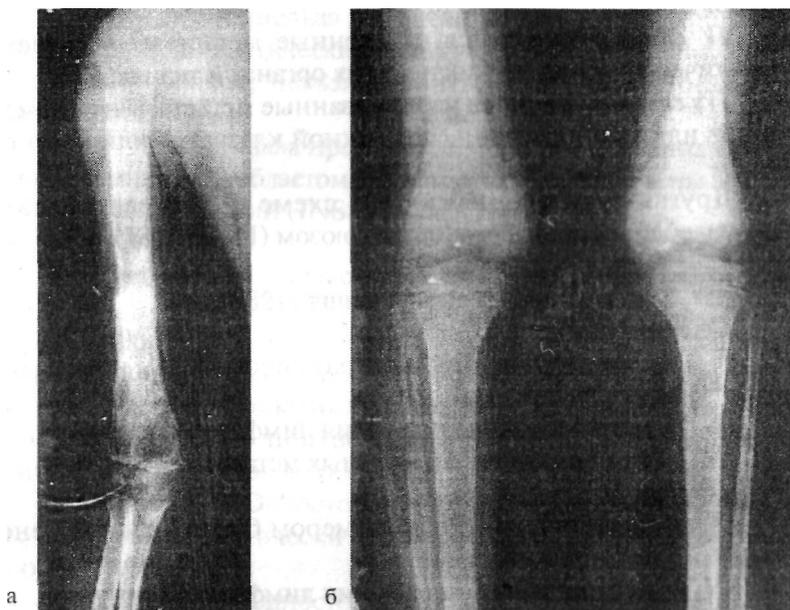
В ряде случаев представляет затруднение дифференциальная диагностика с гепатобластомой.

Иногда большие трудности врач испытывает при дифференциальной диагностике нейробластомы с лейкозом. При лейкозе возможно опухолевидное увеличение забрюшинных лимфатических узлов, расположенных по ходу магистральных сосудов, что может сочетаться со значительным увеличением почки в результате лейкемической инфильтрации. Кроме того, при лейкозе также может наблюдаться поражение костей и, как мы указывали, в костном мозге при нейробластоме в редких случаях встречается картина, сходная с таковой при остром лейкозе.

Исследование периферической крови, цитохимическое, ангиографическое исследования обычно позволяют разрешить диагностические затруднения.

Для определения тактики лечения и прогноза были предложены различные классификации нейробластомы. Из них до 1988 года наиболее популярными были 2 классификации. Одна

была предложена в США группой по изучению рака у детей (CCSG, Evans et al., 1971).



Р и с . 58. Больной Ф., 6 лет. а) Забрюшинная симпатобластома с множественными метастазами в кости и внутренние органы. В правой плечевой кости деструктивные изменения с истончением и разрушением коркового слоя и патологическим переломом, выраженная периостальная реакция, б) Выраженные деструктивные изменения в средней трети диафиза правой малоберцовой кости с наличием экстраоссального компонента.

Ра ипичакэт 4 стадии нейробластомы:

1стадиим Опухо lb локализуется в пределах одного органа или ткани.

Пастадия - опухоль **ВЫХОДИ** и ирг /С [Ы] органа или ткани, захватывают магистральные сосуды и ш прорастает псани на стороне поражения, не пересекая средней линии.

lib стадия - опухоль выходи г за пределы органа или ткани или ограничена ими, но имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы на стороне новообразования, не пересекающие средней линии. При расположении опухоли по средней линии метастазами поражаются лимфатические узлы по одну сторону от позвоночника.

III стадия - опухоль пересекает среднюю линию, вовлекая в процесс магистральные сосуды и другие органы и ткани по обе стороны от позвоночника. Лимфатические узлы поражены по обе стороны от позвоночника.

IV стадия - имеются отдаленные метастазы в скелете, лимфатических узлах, легких и других органах и тканях.

IVs стадия - имеются изолированные метастазы в одном из органов или ткани (печени, подкожной клетчатке или костном мозге).

Другая классификация по схеме TNM разработана Международным противораковым союзом (INSS, 1987).

TNM-классификация (1987)

Стадия I.

(T) - единичная опухоль размером 5 см и менее в наибольшем измерении.

(N) - нет признаков поражения лимфатических узлов.

(M) - нет признаков отдаленных метастазов.

Стадия II.

(T) - единичная опухоль размером более 5 см, но менее 10 см.

(N) - нет признаков поражения лимфатических узлов.

(M) - нет признаков отдаленных метастазов.

Стадия III.

(T,) - единичная опухоль размером 5 см и менее в наибольшем измерении; единичная опухоль более 5 см, но менее 10 см.

(N) - метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

(M) - нет признаков отдаленных метастазов.

(T₃) - единичная опухоль более 10 см.

(N) - любое, нельзя определить, есть или нет поражения регионарных лимфатических узлов.

(M₀) - нет признаков отдаленных метастазов.

Стадия IVA.

(T) (T) (T) - единичная опухоль менее 5 см в диаметре; единичная опухоль более 5 см, но менее 10 см; единичная опухоль более 10 см.

(N) - любое, нельзя определить, есть или нет поражения регионарных лимфатических узлов.

(M) - есть отдаленные метастазы.

Стадия IVB.

(T) - множественные синхронные опухоли.

(N) - любое, нельзя определить, есть или нет поражения регионарных лимфатических узлов.

(M) - любое, нельзя оценить, есть или нет отдаленных метастазов.

В 1988 году была предложена модифицированная система стадирования нейробластомы, в которую были включены элементы обеих классификаций (INSS, Brodeur et al., 1988).

**Международная классификация стадий нейробластомы
(Brodeur et al., 1988).**

Стадия I - Локализованная опухоль, находящаяся в области первоначального развития; новообразование полностью удалено с или без микроскопических признаков его остатков; макроскопически подтвержденное отсутствие поражения лимфатических узлов по обе стороны позвоночника.

Стадия IIА - Односторонняя опухоль с удалением большей ее части; микроскопически - поражения лимфатических узлов нет с обеих сторон.

Стадия IIВ. - Односторонняя опухоль, удаленная полностью или большая ее часть; микроскопически - имеется поражение односторонних лимфатических узлов.

Стадия III - Опухоль распространяется на противоположную сторону с или без метастатического поражения регионарных узлов; односторонняя опухоль с метастазами в противолежащих лимфатических узлах; срединная опухоль с метастазами в лимфатических узлах с обеих сторон.

Стадия IV - Диссеминированная опухоль с метастазами в отдаленных лимфатических узлах, коях скелета, легких и других органах.

Стадия IVS - Локализованная первичная опухоль, определяется в стадии I и II с метастазами в печень, кожу и/или костный мозг.

Необходимо отметить, что в настоящее время большинство исследователей придерживается последней классификации стадий нейробластомы (Brodeur et al., 1988), полагая, что это будет способствовать корректному анализу результатов лечения детей с нейробластомой, проводимого в различных лечебных центрах.

Используя многофакторный анализ, Evans et al. (1987) определили, что комбинация таких признаков, как возраст, стадия, уровень сывороточного ферритина и морфологического строения нейробластомы позволяет выделить три группы детей с различным уровнем: 1) благоприятную, в которой более 80% больных живых более 2 лет; 2) промежуточную; 3) неблагоприятную, в которой только около 20% детей наблюдаются 2 года.

При установлении диагноза заболевания единственным важным прогностическим фактором является возраст. Так, у детей до 1 года течение заболевания всегда благоприятно. Далее значимыми признаками являются стадия и первичная локализация нейробластомы.

Прогноз у больных со стадией I и IVS, определенной согласно Международной классификации INSS, значительно более благоприятный по сравнению с детьми, имеющими другие стадии заболевания. Так, при I и IVS стадиях нейробластомы более 5 лет живут после лечения соответственно 90% и более 80% детей, в то время как при стадиях ПА и В, III и IV этот показатель равняется 70-80%, 40-70%. В возрасте до 1 года этот показатель равнялся 60%, в возрасте более 1 года - 20%, в возрасте 2 и более лет - 10%.

Опухоль, локализуемая в средостении, по сравнению с другими локализациями имеет наилучший прогноз, а нейробластома надпочечника - наихудший. Морфологические признаки дифференциации в первичной опухоли являются прогностически благоприятным фактором, так же как и гиперплоидный тип бластом.

Лечение нейробластом комплексное и зависит от стадии заболевания.

Методы лечения нейробластом в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Предоперационная химиотерапия	Предоперационное облучение	Операция	Послеоперационная химиотерапия	Послеоперационное облучение
I			+	+(-)	
II	+ (-) -				
III	+	+ (-)	+	+	+
IV	+		+	+	+(включая метастазы)
IVs	+	+ (-)	+	+	+(включая метастазы)

Условные обозначения: + обязательное применение метода лечения; - метод лечения не применяется; +(-) метод лечения применяется по показаниям.

На первом этапе проводится оперативное удаление опухоли, если оно возможно. При больших размерах опухоли в предоперационном периоде проводится химиотерапия или облучение.

В лекарственной терапии нейробластом наиболее эффективны винкристин, адриамицин, циклофосфан, этопозид (вепезид), препараты платины.

При весе ребенка < 10 КГ и возрасте < 1 года цитостатики рассчитываются на кг веса:

- винкристин 0,05 мг/кг, адриамицин 2 мг/кг, циклофосфан 10 мг/кг, вепезид 4 мг/кг, цисплатин 1,5 мг/кг, карбоплатин 6 мг/кг.

Лекарственное лечение проводится в следующих режимах:

1)

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 и 5 дни;
- циклофосфан 300 мг/м² внутривенно капельно с 1 по 5 дни;
- адриамицин 60 мг/м² внутривенно капельно в 5 день;

Или:

2)

- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно с 1 по 5 дни;
- карбоплатин 160 мг/м² внутривенно капельно с 1 по 5 дни;

3)

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- винкристин 0,5 мг/м² внутривенно капельно со 2 по 4 дни;
- циклофосфан 600-800 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- адриамицин 30 мг/м² внутривенно капельно во 2 и 3 дни;
- платидиам 60-70 мг/м² внутривенно капельно в 4 день.

Интервалы между циклами 3 недели.

У больных нейробластомой с плохим прогнозом заболевания (стадия IV, палии III заболевания, когда титр N-мус гена более 10 копий, неблагоприятный гистологический вариант, высокие показатели *semm ferritin* (более 142 НГ/МЛ), стадия II заболевания в случае первично пеллечейной опухоли с титром N-мус более 10 копий) используется интенсивная полихимиотерапия и высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга.

Схема индукционной полихимиотерапии, состоящей из двух курсов или 5 циклов химиотерапии (первый курс включает в себя 1, 2 и 3 циклы химиотерапии, второй курс - 4 и 5 циклы химиотерапии):

- цисплатин 60 мг/м^2 (при весе ребенка $< 12 \text{ кг}$ - 2 мг/кг) 6-часовая внутривенная инфузия на 1, 29, 57 дни первого курса и 1 и 36 дни второго курса;

- адриамицин 30 мг/м^2 (при весе ребенка $< 12 \text{ кг}$ - 1 мг/кг) внутривенно струйно на 3, 31, 59 дни первого курса и 3 и 38 дни второго курса;

- вепезид 100 мг/м^2 (при весе ребенка $< 12 \text{ кг}$ - 1 мг/кг) внутривенно капельно как одночасовая инфузия на 3, 6, 31, 34, 59 и 62 дни первого курса и 3, 6, 38 и 41 дни второго курса;

- циклофосфан 900 мг/м^2 (при весе ребенка $< 12 \text{ кг}$ - 30 мг/кг) внутривенно капельно от 30 до 60 мин на 4, 5, 32, 33, 60, 61 дни первого курса и на 4, 5, 39 и 40 второго курса.

После 4-х циклов индукционной химиотерапии на 17-й неделе лечения планируется как оперативное удаление остаточной первичной опухоли, так и/или метастазов.

Лучевая терапия проводится на 19-20 неделях в СОД на первичный очаг 15 Гр, на отдаленные метастазы - в области скелета - 21 Гр.

Хирургическое удаление опухоли проводится в том случае, если после предшествующей терапии наблюдается регрессия первичной опухоли или метастазов.

В настоящее время следует признать, что в среднем выздоравливают (живут после лечения более 2 лет без рецидивов и метастазов, а это, судя по многочисленным статистическим сведениям, является достаточным критерием при нейробластоме) не более 35-40% детей с нейробластомой (исключая опухоли средостения, при которых выживаемость выше 90%).

Интерес представляет самоизлечение нейробластомы (мы наблюдали 8 таких детей с гистологически подтвержденным диагнозом, у некоторых были также метастазы). Высказывается мысль о том, что химиотерапия может способствовать созреванию опухоли и таким образом вести к излечению.

Трудно сказать, какие пути приведут к улучшению результатов лечения нейробластомы, но наш опыт подсказывает, что направление поисков должно особенно интенсивно продолжаться в области иммунологии и лекарственной терапии. Особенно тщательно необходимо изучать феномен спонтанной регрессии нейробластом, разгадка которого сыграет большую роль и в разработке методов лечения.

Глава восемнадцатая. ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

На долю злокачественных опухолей костей в детском возрасте приходится 6% всех злокачественных новообразований. Заболевает 1 ребенок на 100000 детского населения. Злокачественные опухоли костей (саркомы) поражают преимущественно детей в возрасте 12 -17 лет, причем мальчиков в 2 раза чаще, чем девочек. Смертность детей от опухолей костей достигает 0,38 на 100000 в год. В юношеском возрасте эта цифра возрастает до 1,19 на 100000 в год. Из всех злокачественных опухолей у детей более высокой смертностью характеризуются только лейкозы и лимфомы (при отсутствии проведения современной комплексной терапии). У детей встречается остеогенная саркома, саркома Юинга и ретикулосаркома. Наиболее часто встречаются первые две разновидности сарком.

ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА

Считается, что среди всех случаев первичных злокачественных опухолей костей остеогенная саркома занимает не менее 80%. Этиология остеогенной саркомы не выяснена. В патогенезе важную роль играет ускорение роста скелета, связанное с возрастом (Н.А.Краевский и Ю.Н.Соловьев, 1971).

Остеогенные саркомы развиваются главным образом в длинных трубчатых костях, реже - в плоских. Локализуется остеогенная саркома наиболее часто в области коленного сустава с поражением дистальной части бедренной кости в нижней трети, большеберцовой кости. Реже поражаются кости таза, лопатки, малоберцовая, плечевая кость, ключица, кости предплечья. Однако описаны случаи, моли поразились кости черепа, фаланги пальцев.

Клиники. (кстаогеннал саркома пени все] за сопровождается болью В пораженной КОНЕЧНОСТИ ГОЙ мм! ИНОЙ степени выраженности. Боли бывают сначала самостоятельные, несвязанные с движением, затем они сопровождаю! цвижение ребенка. В дальнейшем возникают припухлость и отечность мягкихтканей.в области поражения кости, расширение подкожных вен в этой области, болезненность при ощупывании. Кожа ,над болезненной при пальпации опухолью напряжена, горячая на ощупь. В ряде

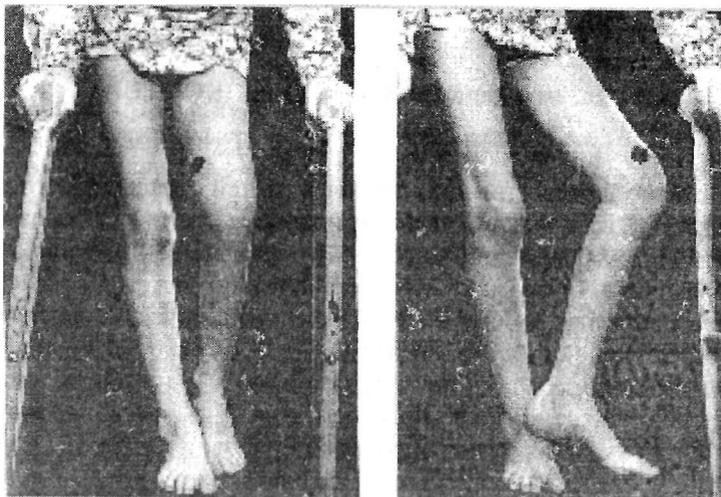


Рис. 59. Утолщение мягких тканей нижнего отдела левого бедра, сгибательная контрактура при остеогенной саркоме дистального метадиафиза левой бедренной кости: а) фас; б) профиль.



Рис. 60. Внешний вид больного 10 лет. Резкая деформация и утолщение мягких тканей верхнего отдела левого плеча и области плечевого сустава. Остеогенная саркома проксимального метадиафиза левой плечевой кости.

случаев в анамнезе имеются сведения о предшествующей травме. По мере роста опухоли, деформации пораженной кости отмечается отек мягких тканей, нарушение функции конечности в виде хромоты, ограничения подвижности в ближайшем к пораженной кости суставе, ограничение подвижности в этом суставе, развитие сгибательной контрактуры. Боли становятся сильными, постоянными, особенно в ночное время. После полной иммобилизации конечности они не прекращаются,

Общие симптомы в начале заболевания почти не выражены, затем по мере развития опухолевого процесса появляются обычные для злокачественных опухолей признаки: бледность кожных покровов, быстрая утомляемость, изменение в поведении ребенка, тошнота, изредка рвота, снижение аппетита, похудание, субфебрильная температура.

Все эти признаки усиливаются при появлении метастазов в легкие, куда наиболее часто и рано метастазирует остеогенная саркома. Гематогенное метастазирование в легкие поданным РОНЦ (Н.Н.Трапезников, Н.И.Рыбакова, 1981) наблюдается у 75,8% больных.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз остеогенной саркомы у ребенка нередко является запоздалым, что частично связано с тем, что припухлость и боль в области поражения нередко возникают уже в разгар заболевания, а именно эти признаки привлекают внимание больного.

Большое значение имеют рентгенологические методы исследования: рентгенография кости, рентгенография с прямым увеличением и томографией, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и томография грудной глетки.

И [ри остеолитическом поражении в опухоли преимущественно преоб сдарт остеондная гкань и хрящ, при остеосклеретическом поражении преобла лаеі опухолевое и реактивное костсобразования, при смешанном варианте Іеструкция и костеобразование представлены рапным сочетанием. Такое деление условно, как как у одного и того же больного могу] быть шементы лизиса и элементы склероза. Опухоль постепенно (обычно течение остеогенных сарком у детей очень быстрое) разрушает вначале спонгиозный, затем корковый слой кости и становится видимой рентгенологически, выпячивая и отслаивая надкостницу. Разрушая корковый слой, саркома создает характерный рентгенологический симптом остеогенной саркомы - "kozyрек", или треугольник

("шпору"), "козырёк, или треугольник "Кодмана". Большое диагностическое значение имеет сохранность структуры прилежащего сустава и эпифизарной стороны эпифизарно-хрящевой пластинки у детей и подростков.



Рис. 61. Рентгенограмма правой бедренной кости у ребенка 11 лет, Обширные очаги деструкции различных размеров с участками уплотнения. Периостальная реакция в виде "козырька".

При остеолитическом варианте в эпиметафизе длинной трубчатой кости появляется очаг деструкции костной ткани, имеющий неправильную форму и нечеткие контуры. Его величина и размеры сначала столь малы, что очаг можно обнаружить только на томограммах кости. Затем на фоне крупного очага остеолита при поражении коркового вещества кости разрежение костной структуры выглядит неравномерно узурированным изнутри по типу мелкоочаговой деструкции. Постепенно разрушается цилиндр кости, костные структуры замещаются опухолевыми массами, прозрачными для рентгеновских лучей. Пораженный метафиз кости

выглядит "обрубленным". Истинная граница опухоли при этом располагается за пределами дефекта, т.к. опухоль распространяется по всему поперечнику кости и по длиннику поднадкостнично.

При остеосклеротическом варианте очаг поражения выглядит бесструктурным, резко уплотненным, имеет неровные очертания.

При смешанном варианте сочетаются признаки деструктивного, остеолитического процесса с остеосклерозом в виде хлопьевидного или облаковидного уплотнения кости.

Прорастание опухоли за пределы коркового вещества кости приводит к опухолевому и реактивному костсообразованию по ходу обильных сосудов и сосудистых анастомозов в надкостнице. Образуются костные иглы - "спикулы" (лучистый периостит), создающие линейные тени костной плотности, расходящиеся из кости лучами или веером. Однако костные разрастания не всегда имеют характер спикул, они могут иметь и беспорядочное расположение.

М.В.Волков выделяет по рентгенологическим данным три стадии остеогенной саркомы. I-я стадия характеризуется нечетким очагом остеопороза, в котором имеются склеротические костные включения. При этом опухоль не выходит за границы кости.

Во II-й стадии имеются первые признаки разрушения надкостницы, которая отслоена опухолью и образует на небольшом протяжении узкий козырек.

При III-й стадии на рентгенограммах виден переход опухоли в мягкие ткани (большой козырек и спикуловидное или пятнистое отложение кости в пределах мягких тканей). Внекостно растущая часть опухоли повышает плотность тени мягких тканей на уровне поражения. Местные изменения сопровождаются остеопорозом КСПИ на остальном ее протяжении, что связано как с функциональной бездеятельностью конечности, так и с нейротрофическими нарушениями

При чтении рентгенограмм МСОКП возникнуть необходимость в **дифференциальной** диагностике остеогенной саркомы с остеомиелитом, значительно реже с жюсто юм. Остеомиелит у детей, особенно при лечении массивными дозами антибиотиков, протекает с преобладанием склеротических явлений, может образовываться козырек, а нередко и спикулы. Но при остеомиелите процесс более распространен, козырек более плотный. При остеогенной саркоме деструктивный процесс в начале заболевания ограничен, структура костной ткани беспорядочна, поражены мягкие

ткани. На остеомиелит также указывают особенности клинического течения и наличие гноя. Возможны, однако, ситуации, когда дифференциальная диагностика между остеогенной саркомой и остеомиелитом становится невозможной. В таких случаях для уточнения диагноза показано гистологическое исследование.

Иногда возникают трудности в дифференциальной диагностике по данным рентгенограмм между остеогенной саркомой и лейкозом. Важно знать, что при лейкозе костные поражения множественные, при остеогенной же саркоме поражается лишь одна кость. Решающими признаками здесь являются клиника, анализ периферической крови, цитологическое исследование мазка костномозгового лунтката, рентгенологические данные.

Бывают трудности также рентгенологического распознавания и дифференциальной диагностики литической формы остеогенной саркомы и остеобластокластомы - гигантоклеточной солитарной опухоли остеогенной природы. При литической форме остеобластокластомы редко затрагиваются мягкие ткани, возможно сохранение ячеистого рисунка кости. Остеобластокластома чаще всего локализуется в нижнем отделе бедренной кости, в верхнем отделе большеберцовой кости или в нижнем отделе лучевой кости, иногда располагается вне скелета - в трахее, средостении, легком, растёт сравнительно медленно. Рентгенологически в кости обнаруживается очаг просветления с резким истончением коркового слоя, иногда кость представляется вздутой и очаг поражения выглядит как конгломерат прозрачных сферических образований. Выраженное периостальное реактивное костеобразование нередко отсутствует. Часты патологические переломы. В настоящее время гигантоклеточную опухоль костей многие исследователи рассматривают как потенциально злокачественной за ее склонность рецидивировать при попытке биопсии и образовывать метастазы (Ю.Н.Соловьев, 1982).

Остеогенные саркомы у детей рано метастазируют в легкие - обычно через 3-5 месяцев после появления первых симптомов, отмеченных окружающими и ребенком, а иногда и раньше. При рентгенологическом исследовании грудной клетки метастазы остеогенной саркомы выглядят как изолированные шаровидные образования в легких.

В анализах крови при остеогенной саркоме у детей отмечается увеличение количества лейкоцитов и СОЭ, в поздних стадиях наблюдается выраженная нормохромная анемия.

В сыворотке крови нередко отмечают увеличение активности щелочной фосфатазы.

Окончательно диагноз остеогенной саркомы ставится после морфологического исследования. С этой целью проводится биопсия (взятие кусочка пораженной кости различными способами - толстыми иглами, специальными инструментами для костной биопсии, иногда при помощи операции), и устанавливается точный гистологический диагноз.

Термин "osteogenic sarcoma" предложен в 1920 г. Дж.Юингом для обозначения всех возникающих в кости злокачественных опухолей.

Гистологически злокачественная остеогенная саркома характеризуется пролиферацией злокачественного остеоида, интенсивно обызвествленного, разрушающего корковое вещество кости, заполняющего костномозговую полость и окружающего кость. На отдельных участках может происходить эбурнеация опухоли. Для опухолевой кости характерен значительный атипизм клеток, костного вещества и архитектоники костных балок. В опухолях клетки имеют сходство с остеобластами, с клетками фибросаркомы, иногда оказываются резко атипичными и полиморфными. Всегда значительно количество атипичных митозов. В составе опухолевой ткани встречается определенное количество атипичного хряща. В периферических зонах опухоли встречаются очаги реактивного костеобразования. На разрезе опухоль имеет пестрый вид за счет кист, очагов некроза, крупных кровоизлияний и телеангиэктатических зон, участков опухолевого и реактивного костеобразования. В мягких тканях пораженной конечности часто наблюдаются Признаки нарушения лимфооттока и кровообращения.

Чеченце, Лечение остеогенной саркомы представляет одну из наиболее трудных задач в детской онкологии, так как она дает смертность не менее, чем в 80% случаев. Предполагается, что уже до начала лечения у большинства больных имеются метастазы, не определяемые современными методами диагностики, и том числе и радиоизотопным исследованием костей.

Хирургическое лечение, которое является ведущим методом лечения остеогенной саркомы позволяет добиться выживаемое™ лишь в 19,7% наблюдений (W.W.Sutow et al., 1975).

Применение одной лучевой терапии даже в очень высоких дозах дает только 12,5% пятилетней выживаемости. Попытки комбинирования предоперационной лучевой терапии (в дозах 100-

160 Гр) с непосредственной или отсроченной операцией (ампутацией) также не улучшило результаты лечения остеогенной саркомы.

Лекарственное лечение остеогенной саркомы долгое время было безуспешным. Под руководством Н.Н.Трапезникова (1973) при злокачественных опухолях костей были испытаны различные препараты: сарколизин, циклофосфан, александан, метотрексат, 5-ФУ, хризомаллин, оливомицин и др. В ряде случаев проводилась химиотерапия методом перфузии. Автором отмечена малая эффективность любых методов при остеогенной саркоме.

В 1975 г. W.W.Sutow с соавт. сообщили, что им удалось добиться длительной выживаемости у 3 из 11 детей с остеогенными саркомами, которых они лечили винкристином + циклофосфаном + актиномицином. Указания ряда авторов на высокую эффективность адриамицина при легочных метастазах остеогенной саркомы (до 30-40%) послужили основанием для разработки ряда схем комбинированной химиотерапии с включением адриамицина в эти схемы. Адриамицин был включен в комбинацию VAC (винкристин, актиномицин D, циклофосфан), а затем актиномицин D был заменен сарколизином - схема **COMPADRI-I** (W.W.Sutow с соавт., 1975). Больные, лечившиеся по этой схеме, в 56% случаев не имели после ампутации метастазов в среднем более 30-35 месяцев. **COMPADRI-I** была модифицирована в связи с тем установленным фактом, что высокие дозы метотрексата в сочетании с лейковорином (цитроворум-фактором) приводит к регрессии метастазов остеогенных сарком. В схему дополнительно были включены метотрексат с лейковорином. По этой схеме, названной **COMPADRI-II**, дозы метотрексата в течение трех циклов составляли соответственно 50 мг/кг, 100 мг/кг и 150 мг/кг. В результате такого лечения, сопровождавшегося резко выраженными побочными эффектами, 20 из 30 больных не имели метастазы в течение 12-24 месяцев со дня установления диагноза. Дальнейшее усовершенствование этих схем полихимиотерапии сводилось к сокращению длительности введения высоких доз метотрексата, интенсификации доз адриамицина (**COMPADRI-III**) и метотрексата до 250 мг/кг с модифицированным режимом введения последних (**COMPADRI-IV**) - Изучение результатов лечения по различным схемам полихимиотерапии в сочетании с ампутацией показало, что выживаемость у больных без метастазов в течение года и 2-х лет составила соответственно после применения **COMPADRI-I** -

59 и 55%, COMPADRI-II - 64% и 51%, COMPADRI-III - 66% и 42%.

В последние годы в связи с применением комплексного метода лечения, включающего лекарственную терапию адриамицином, появились реальные перспективы значительного увеличения продолжительности жизни больного. Сберегательные операции, выполненные по строгим пока занятиям с соблюдением принципов абластики, не уступают по ре (ультатам экзартикуляциям и ампутациям. В связи с этим возникла реальная возможность применения сберегательных операции при остеогенных саркомах у детей.

С 1977 г. под руководством академика РАМН Н.Н.Трапезникова в отделениях общей и детской онкологии РОН Ц начата программа комплексного лечения больных с остеогенной саркомой, составной частью которой является выполнение сохранных операций при локализованной форме опухоли. Применение консервированных костных аллотрансплантатов себя не оправдало в силу типичных для них, осложнений (нагноения, длительное отсутствие консолидации, переломы). С 1979 г. в клинике детской онкологии начато применение эндопротеза Сиваша, изготовляемого на опытно-экспериментальном предприятии ЦИТО. С августа 1979 г. с применением эндопротеза Сиваша оперированы 16 детей и подростков в возрасте от 8 до 15 лет.

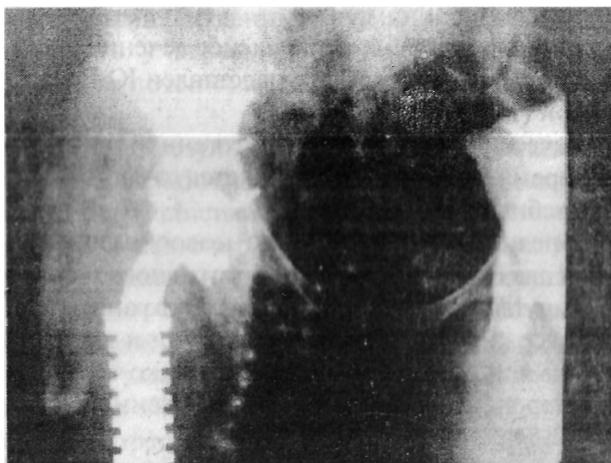
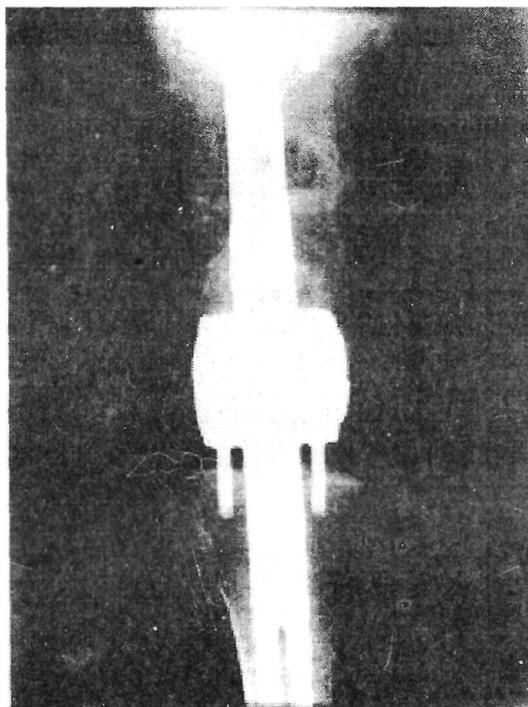


Рис. 62. Состояние после эндопротезирования бедренной кости.



Р и с . 63. Состояние после эндопротезирования при остеогенной саркоме дистального метафиза бедренной кости.

Современный взгляд на комплексное лечение, применяемое при остеогенной саркоме у детей, представлен Ю.В.Пашковым и Н.М.Ивановой (1977).

Хирургический метод лечения остеогенной саркомы является в настоящее время основным, применяется самостоятельно или в комплексе лечебных мероприятий.

В онкопедиатрии при лечении новообразований костей применяются два основных метода оперативного вмешательства: калечащие (ампутации и экзартикуляции) и сохраняющие. В прошлом практически все хирурги считали ампутации и экзартикуляции методом выбора при остеогенной саркоме, однако частота рецидивов у больных, перенесших ампутацию пораженной конечности, достигает от 3,6 до 16%.

Ампутации и экзартикуляции в настоящее время являются основным методом лечения злокачественных новообразований

костей у детей или является важной составной частью комплексного лечения.

Главным моментом при выполнении этих операции является выбор уровня ампутации. Уровень выбирается и устанавливается в зависимости от локализации, протяженности новообразования и от возможностей предстоящего протезирования.

С последней точки зрения ампутация, по возможности, должна производиться на функционально выгодном уровне и выполняется в техническом отношении так, чтобы получить выносливую безболезную культю (Н.Н.Трапезников, 1973). Основной принцип ампутации и экзартикуляции при злокачественных опухолях костей - это проведение их за переделами пораженной кости. Исключением из этого правила следует считать новообразования, расположенные в дистальном отделе бедренной кости. В настоящее время большинство хирургов-онкологов в этих случаях проводят подвертельную ампутацию бедра (Н.Н.Трапезников, 1973; Resse W., 1983). Современное представление об уровне ампутаций наиболее соответствует схема, предложенная Coley (1957).

Методика ампутаций и экзартикуляций у детей при остеогенной саркоме не отличается от операций у взрослых и проводимых по другим показанием.

Следует отметить, что результаты "чисто" хирургического метода лечения остеогенной саркомы до сих пор остаются неудовлетворительными. По данным большинства авторов, пятилетняя 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 послужило поводом для дальнейшей разработки органосохраняющих операций на конечностях. Большинство авторов считают, что в настоящее время при наличии достаточно эффективных химиолучевых средств проведение сохранных операций на конечностях у детей оправдано и целесообразно.

Ряд авторов считают, что в связи с тем, что результаты лечения после калечащих и сохранных операций при "чисто" хирургическом лечении различаются мало, то в детском и юношеском возрасте сохранные операции особенно показаны. Авторы считают, что, безусловно, при сохранении конечности родители более охотно соглашаются на такие операции.

В настоящее время при сохранных операциях используются консервированные аллотрансплантаты, эндопротезы.

Большое число осложнений, неудовлетворительная функция конечности после операции и длительная иммобилизация заставили отказаться от трансплантации больших сегментов аллокости. В доступной литературе имеется относительно небольшое число работ, посвященных использованию эндопротезов у детей с остеогенной саркомой. Авторы отмечают положительные стороны нового метода по сравнению с аллопластикой.

В настоящее время применяются эндопротезы из металла, керамики и других искусственных материалов. При этом авторы отмечают удовлетворительные, а в ряде случаев хорошие функциональные результаты с объемом движения в коленном суставе от 110° до 30°.

Применение только лучевой терапии у больных с остеогенной саркомой, даже в очень высоких дозах, привело к еще более скромным результатам по сравнению с "чисто" хирургическим лечением. Попытки комбинированного предоперационного облучения (в дозах 100-160 Гр) с немедленной ампутацией также не увенчались успехом: частота метастазирования не уменьшилась, выживаемость не увеличилась.

Высокие дозы облучения (60-90 Гр) вызывают тяжелые лучевые повреждения. Ряд радиологов предлагают при остеогенной саркоме проводить облучение опухоли в дозе 6-12 Гр в течение 1-2 дней с последующей ампутацией конечности через 2-3 дня после окончания лучевой терапии. В.А.Бизер считает, что лечение остеогенной саркомы должно состоять из двух этапов. На первом - радикальный курс лучевой терапии (50-100 Гр). Вторым этапом лечения должна быть радикальная операция, которую следует проводить спустя 3-4 мес после окончания лучевой терапии. Такая тактика позволяет избежать необоснованно калечащих операций у детей. Морфологические изменения в ткани опухоли начинают появляться после облучения в дозе от 15 Гр, затем степень повреждения усиливается при облучении до дозы 50 Гр, а при возрастной дозе от 50 Гр до 100 Гр степень повреждения практически не изменяется.

Лучевая терапия опухолей костей у детей является далеко не безопасным методом лечения. Помимо угнетающего действия на кроветворение при неправильной методике лечения она приводит к тяжелейшим дистрофическим повреждениям мягких

тканей и костей, подвергшихся облучению. Особенно опасно ее применение, когда еще не окончен процесс роста костей.

Таким образом, применение лучевой терапии как самостоятельного метода лечения остеогенной саркомы не дает обнадеживающих результатов и может быть рекомендовано только как составная часть комплексного и паллиативного лечения.

К настоящему времени при лечении остеогенной саркомы прошли клиническую апробацию практически все химиотерапевтические препараты и их комбинации. Применение циклофосфана, сарколизина, винкристина, 5-фторурацила, метотрексата в отдельности не имело выраженного эффекта или он был выражен незначительно. Применение новых препаратов и их комбинаций изменило возможности лечения остеогенной саркомы. Рядом авторов была установлена чувствительность остеогенной саркомы к адриамицину и метотрексату и отмечена эффективность в лечении опухоли и ее метастазов. Это послужило основанием для включения адриамицина и метотрексата в схемы комбинированной химиотерапии.

В последние годы в клинической практике в качестве предоперационного лечения применяются внутриаортальные инфузии диметилдихлорплатина (цисплатина). Эффективность его применения при остеогенной саркоме - от 18 до 62 %.

Таким образом, проведение современных методов комплексного лечения больных с остеогенной саркомой дает возможность улучшить выживаемость больных, в ряде случаев с сохранением пораженной конечности. Ряд авторов проводят предоперационное лечение цисплатином, что позволяет им в последующем провести сохранные операции не менее, чем 60% детей с остеогенной саркомой.

Учитывая **ВОЗМОЖНОСТЬ** Проявления метастазов в более поздние сроки (от 16 до 26 мес), необходимо проводить обязательную послеоперационную химиотерапию,

Следует также отметить, что сохранные операции с применением эндопротезирования является наиболее перспективными в сочетании с другими видами противоопухолевого лечения.

Рассмотрев результаты лечения детей с учетом различных факторов, нам удалось установить, что выживаемость (пятилетний безметастатический период) у больных, получивших только хирургическое лечение, составила 12%. В группе больных,

получивших комплексное лечение (химиотерапия до операции, облучение опухоли до операции, операция, послеоперационная химиотерапия) - 37%; у больных, получивших до и после операции препараты платины - 65%.

Однако до настоящего времени не существует единой точки зрения на последовательность применения различных видов лечения остеогенной саркомы. Так, некоторые авторы применяют предоперационное внутриаартериальное введение адриамицина с поледующей операцией. Предпринимались попытки проводить предоперационную химиотерапию высокими дозами метотрексата с лейковорином и адриамицином. При этом отмечено уменьшение опухоли у 17 из 20 больных.

Принципы лечения детей, больных остеогенной саркомой, отражает слудующая схема.

ОБЩАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ



Известно, что результаты лечения больных детей с остеогенной саркомой находятся в зависимости от таких факторов, как вид лечения, пол, возраст, размер опухоли, рентгеноморфологический вариант, степень лечебного патоморфоза в ткани опухоли после предоперационной терапии.

При определении степени лечебного патоморфоза в лаборатории патологической анатомии опухолей опорно-двигательного аппарата РОНЦ (зав. - академик РАМН Ю.Н.Соловьев) используют схемы Е.Н.Федоровой (1982).

I-я степень - незначительное или полное отсутствие эффекта химиолучевой терапии.

II-я степень повреждения - частичный ответ опухоли на химиолучевое лечение. Отмечается очаговое "исчезновение" паренхимы опухоли до 90%, в сохранившихся клетках опухоли явления дистрофии, появляются лечебные формы. Однако в некоторых гистологических препаратах имеются участки жизнеспособной опухолевой ткани.

III-я степень повреждения - более 90% опухолевой паренхимы некротизировано. Встречаются фокусы жизнеспособной опухолевой ткани в отдельных гистологических препаратах.

IV-я степень повреждения - полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток при исследовании большого числа срезов.

Для изучения влияния степени терапевтического патоморфоза на результаты лечения было произведено сравнение выживаемости больных, имевших в опухоли сильное и слабое повреждение опухолевой ткани в условиях химиолучевой терапии.

По данным Ю.В.Пашкова и Н.М.Ивановой, при IV степени повреждения в течение 5 лет без метастазов и рецидива наблюдается 67,2% детей, с III степенью повреждения - 37,9%, при наличии I-II степеней 5 летняя выживаемость составляет только 7%.

К благоприятным (статистически достоверным) факторам следует отнести наличие III-IV степеней лечебного патоморфоза в опухолевой ткани и размеры опухоли до 10 см. Такие факторы, как пол, возраст также имеют определенное значение, однако, по данным авторов, их значение оказалось статистически недостоверным.

Итак, лечение остеогенной саркомы у детей включает предоперационную полихимиотерапию, хирургическое лечение и послеоперационную полихимиотерапию.

Предоперационная полихимиотерапия.

В НИИ ДОГ РОНЦ РАМН на I этапе перед операцией проводится неoadьювантная химиотерапия, состоящая из 4 циклов внутриаптериальной химиотерапии по схеме:

- плантидиам 100 мг/м^2 в 1 день;
- адриамицин 30 мг/м^2 во 2, 3 и 4 дни.

Циклы повторяются с интервалом в 4 недели.

Хирургическое лечение.

1. Органосохранная операция с эндопротезированием.

Виды сохранных операций:

- а) резекция проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием;
- б) резекция дистального и проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием;
- в) резекция проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием;
- г) резекция малой берцовой кости в различных модификациях. ?.

2. "Калечащие" операции (ампутации и экзартикуляции) проводятся при локализации в ДДТ и отсутствии показаний к органосохранной операции.

3. Оперативные вмешательства при прочих локализациях проводятся в объеме расширенной резекции при возможности достижения хирургического радикализма.

4. При наличии солитарных метастазов в легких возможно их радикальное удаление.

Послеоперационная полихимиотерапия

Послеоперационная химиотерапия проводится на основании изучения лечебного патоморфоза: при III-IV степени патоморфоза проводится химиотерапия, аналогичная предоперационной; при I и II степенях проводится химиотерапия метотрексатом из расчета $7-10 \text{ г/м}^2$ однократное внутривенное введение, с лейковорином из расчета 15 мг/м^2 каждые 6 часов N 10 (первое введение через 6 часов после окончания инфузии цитостатика). Лечение проводится под контролем фармакокинетических показателей содержания метотрексата в сыворотке крови больного. Длительность адьювантной химиотерапии составляет 1 год.

При невозможности выполнения сохранной операции используется альтернативная схема комбинированного лечения: лучевая терапия на первичный очаг в СОД=80 Гр, трехдневные циклы адриамицина с интервалом в 4 недели по схеме: адриамицин 30 мг/м² внутривенно в 1, 2 и 3 дни. Через 6 месяцев после окончания облучения при отсутствии метастазов в легкие проводится ампутация пораженной конечности.

При синхронно выявленных метастазах проводится комбинированная химиотерапия:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;
- метотрексат 8 г/м² внутривенно капельно с лейковорином 2 день;
- цисплатин 120 мг/м² внутривенная инфузия в течение 72 часов в 7 день.

Последующие циклы через 3 недели. При стабилизации рассматривается вопрос об оперативном лечении.

В последние годы стали использовать также следующие режимы полихимиотерапии при лечении остеогенной саркомы у детей (как альтернирующие схемы при лечении первичной локализованной опухоли, так и при выявлении отдельных метастазов):

1)

- ифосфамид 1600 мг/м² внутривенно капельно с уромитексаном с 1-го по 5-й дни;
- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно с 1-го по 5-й дни;

2)

- циклофосфан 600 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- адриамицин 40 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- цисплатин 100 мг/м² внутривенно капельно в 1 день или 30 Мг/М' внутривенно капельно в 1,2, 3 дни

При стабилизации процесса в I-к показано проведение оперативного лечения в различных объемах.

При выявлении в метастазе повреждения I-II-й степени назначаются препараты реаферона в течение 1 года.

При выявлении в метастазе повреждения III-IV-й степени назначается продолжение полихимиотерапии по схемам, идентичным схемам предоперационной полихимиотерапии. Половине больных также назначается реаферон.

При отсутствии эффекта от лечения начинается лучевая терапия с паллиативной целью.

Лечение может проводиться лишь в высококвалифицированном учреждении, имеющем опыт лекарственного лечения опухолей у детей и борьбы с возможными побочными эффектами и осложнениями. Для предупреждения и лечения возникших осложнений и побочных эффектов используются все средства, изложенные нами в главе о побочных действиях.

При проведении эндопротезирования в послеоперационном периоде оперированную конечность иммобилизируют задней гипсовой лонгетой в течение 4 недель, после чего начинают проводить массаж оперированной конечности, постепенно увеличивая нагрузки при пассивном сгибании в суставе. Полная нагрузка на конечность разрешается через 2 месяца после операции. Массаж и необходимые пассивные движения в суставе надо начинать на 14-16 сутки после операции, а полную нагрузку на конечность можно давать даже через 1,5 месяца. Дети и подростки значительно быстрее начинают ходить и пользоваться оперированной конечностью, чем взрослые. Практически все дети через 2 месяца после сохранной операции самостоятельно и уверенно ходят с помощью трости. Самостоятельное сгибание в коленном суставе составляет минимум 45°, максимум - до 90°.

Большое значение для детей, оперированных по поводу опухолей конечностей, имеет интенсивное проведение восстановительного (реабилитационного) периода. Обычно восстановительную работу проводит методист или врач лечебной физкультуры. При этом по показаниям, но активно разрабатываются движения в оперированной конечности. Упражнения сначала проводятся в кровати, а затем в специальном зале или в палате, если такого зала для лечебной физкультуры нет. Методисту и врачу по лечебной физкультуре активно помогают медицинская сестра и сами родители ребенка. Они должны знать некоторые общепринятые упражнения (в этом им помогает методист) и могут заниматься с ребенком в те часы, когда есть свободное время, или по рекомендации врача по лечебной физкультуре.

Больные с опухолями костей также нуждаются в проведении общеукрепляющего режима, длительном пребывании на свежем воздухе, усиленном и разнообразном питании.

Родители и средний медицинский персонал, наиболее тесно и длительно соприкасающиеся с ребенком, должны учитывать и некоторые психологические особенности детей со злокачественными опухолями костей. Этим детям во многих случаях

предстоит калечащая операция - ампутация. Многих детей она лишает надежд на возможность заниматься определенными видами спорта, отдельными видами профессий, может вызвать сильную депрессию. Родители и медицинские сестры должны вместе с врачами быть особенно бережны к таким детям и наряду с врачами, педагогами помогать им "не пасть духом". Могут быть использованы такие произведения, как "Как закалялась сталь" Н.Островского, "Мужество" В.Кетлинской, "Повесть о настоящем человеке" Б.Полевого, "Люди с чистой совестью" П.Всршигоры, "Щит и меч" В.Кожевникова, "Всем смертям назло" В.Титова. Надо создать все условия для того, чтобы подросток почувствовал себя полноценным членом общества, чтобы не развилась у него психология инвалида. В этом немалую роль также играет раннее экспресс-протезирование. Дети после операции начинают ходить, и это вселяет в них силы и уверенность в будущем.

До настоящего времени **прогноз** при остеогенной саркоме у детей остается неблагоприятным. Через 6 месяцев от начала заболевания метастазы в легкие выявляются у 50% больных детей (В.А. Бизер, 1979). Пятилетняя выживаемость составляет от 10% до 22% (ВАБизер, 1979; G.G.Potdar, 1970; RCMarcove с соавт. 1970). Применение комплексного лечения, включающего в себя неoadьювантную химиотерапию, позволило увеличить 5-летнюю выживаемость у детей, страдающих остеогенной саркомой, до 50-60%, причем предоперационная химиотерапия предупредила возникновение локальных рецидивов у 73% больных (Л.А.Дурнов, Н.М.Иванова, 1996).

САРКОМА ЮИНГА.

Саркома Юинга в основном встречается у детей до 15-летнего возраста. Она **ПРОТАВЛЯЕТ ДО 9%** всех злокачественных опухолей костей у детей **И ВЗРОСЛЫХ** (опухоль впервые описана Дж.Юингом в 1921 году. В дальнейшем многие исследователи признали эту опухоль самостоятельной нозологической формой и дали ей название саркомы Юинга. Эта опухоль также встречается во втором десятилетии жизни детей и в 2 раза чаще поражает мальчиков. Локализация саркомы Юинга разнообразна. Она может обнаруживаться почти одновременно в разных костях, но наиболее часто в малоберцовой и бедренной костях, в костях таза (крыле подвздошной кости), в позвонках. Очень редко саркома Юинга поражает короткие кости конечностей (кистей и стоп).

Клиника. Клиника складывается из местных симптомов и общих. У большинства больных первый симптом проявляется в виде боли в области поражения, Боль бывает иногда очень сильной. В месте поражения определяется также припухлость, может быть местное повышение температуры кожи. Могут наблюдаться патологические переломы. Саркома Юинга - опухоль костного мозга, в длинных трубчатых костях она локализуется чаще в диафизе. Разрушая корковый слой, опухоль быстро растет за пределы кости, инфильтрирует мягкие ткани, дает обширные метастазы в легкие, средостение, надпочечники, а также в кости.

При распространении опухоли, генерализации процесса, заболевание может протекать как инфекционное с выраженными общими симптомами в виде высокой температуры, похудания (в ряде случаев резко выражено), выраженной слабости, быстрой утомляемости, нередко тошноты, иногда рвоты.

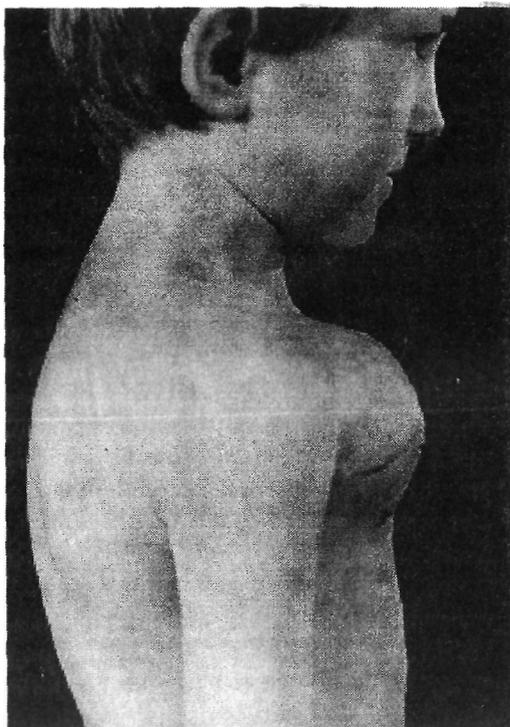


Рис. 64. Саркома Юинга.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз саркомы Юинга основывается на данных клиники, рентгенологического исследования, анализе крови, костномозговой пункции, биопсии опухоли.

Рентгенологическая картина при саркоме Юинга чрезвычайно полиморфна и нередко имеет сходство с хроническим остеомиелитом. В начале заболевания на рентгенограмме улавливаются обычно литические изменения в кортикальном слое диафиза, а затем и параллельно расположенные периостальные наслоения. Рентгенологически одним из ранних симптомов является расширение костномозгового канала. Выражены деструктивные изменения, распространяющиеся вдоль на большом протяжении кости, которая теряет свою плотность, гомогенность и как бы расслаивается. В связи с накоплением периостальных наслоений кость утолщается. Затем опухолевая ткань прорастает костную стенку диафиза и переходит на надкостницу, в результате реакции которой может образовываться "костная скорлупа" или "луковичный периостит" с характерной слоистостью. При относительно медленном росте опухоли иногда преобладают признаки реактивного склероза, которые рентгенологически проявляются в виде мелкоочагового пятнистого рисунка - "хлопьев падающего снега" (Ю.Н.Соловьев, 1982), в плоских костях очаги деструкции напоминают "тающий снег" (А.З.Гингольд, 1965).

Хотя вид сарком Юинга полиморфен, М.В.Волков отмечает ряд общих признаков: 1) поражение диафизарной части длинных трубчатых костей; 2) распространение поражения на треть и половину длины диафиза; 3) рассеянный пятнистый остеопороз в теле кости; 4) деструктивные изменения кортикального слоя в виде **ОСТЕОЛИЗА**; 5) резко выраженная периостальная реакция в виде **ПИЩЕЛОСНОГО С НУКОВИЦЕПОДОБНЫМ** рисунком; 6) сужение костного канала массой опухоли.

Дифференцировать саркому Юинга приходится с хроническим остеомиелитом (наряду с клиническими симптомами надо учитывать, что при хроническом остеомиелите более выражены репаративные и менее деструктивные процессы, чем при саркоме Юинга), с остеогенной саркомой (остеогенная саркома протекает более агрессивно клинически и обычно развивается в поперечном к длиннику кости направлении в концевой части кости), с эозинофильной гранулемой (при последней не наблюдается типичный игольчатый периостит и редко развивается

множественность поражения костей, участок поражения обычно ограничен).

Необходимы и другие исследования, которые показывают степень распространения опухолевого процесса (рентгенография грудной клетки, внутривенная урография, исследование периферической крови и костномозгового кроветворения).

По мере распространения, генерализации опухоли наблюдается увеличение СОЭ, развитие нормохромной анемии.

В очень сложных случаях окончательный диагноз .. устанавливается после биопсии и гистологического исследования ткани опухоли.

При внешнем осмотре опухоль белого цвета, с многочисленными участками кровоизлияний и некрозов, мягкая на ощупь. При микроскопии видны мелкие мономорфные клетки с округлыми или овальными ядрами и узким ободком светлой цитоплазмы без четких границ. Клетки располагаются сплошными полями, компактно. Встречаются очаги некроза, тонкостенные сосуды с массивными кровоизлияниями периваскулярно. Клетки часто концентрируются вокруг капилляров, образуя псевдорозетки. В периваскулярных зонах обнаруживается аргирофильный каркас. Встречаются поля вытянутых клеток, расположенных периваскулярно. В этих участках опухоль сходна с гемангиоперицитомой. Некоторые авторы расценивают саркому Юинга как метастазы нейробластомы.

Лечение. Высокая чувствительность саркомы Юинга к ионизирующему излучению послужила тому, что лучевая терапия стала ведущим методом лечения этой опухоли и долгое время (до 1970 г.) оставалась основным методом лечения во многих клиниках. При облучении обычно использовались разовые поглощенные дозы 1,8-2,0 Гр, суммарная доза в среднем равнялась 55-60 Гр. Как правило, в ходе подобного лечения быстро наступал выраженный эффект. Однако через некоторое время, обычно через 10-14 месяцев, наступала генерализация процесса, чаще всего причиной смерти были метастазы в легкие. Пятилетняя выживаемость не превышала 10% (Gasparini с соавторами, 1977).

Наряду с лучевым лечением, в меньшей степени использовалось хирургическое лечение, которое не получило широкого распространения, так как само по себе давало худшие результаты, чем лучевое. Поскольку в комбинации с лучевым лечением хирургическое лечение не улучшало результаты

последнего, оно в настоящее время почти не используется. Однако ряд авторов (Rosen, 1976) рекомендуют при саркоме Юинга ампутацию пораженной конечности, с чем мы категорически не согласны.

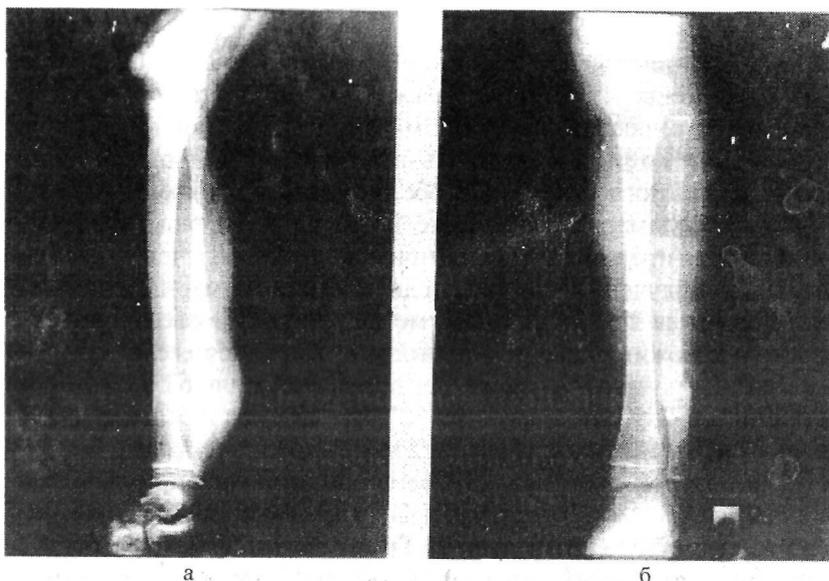
Лекарственное лечение существенно повлияло на результаты лечения саркомы Юинга. Так, по данным Jaffe с соавт. (1976), применение комбинации винкристина + циклофосфан + актиномицин D одновременно с облучением приводит к полной регрессии опухоли и выживаемости более 3 лет у 70% детей, правда, при локализованной стадии заболевания. Между тем, большой интерес представляет опыт лечения генерализованных форм саркомы Юинга, ибо таких детей с метастазами поступает на лечение более половины/

В.А.Бизер (1979) для лечения саркомы Юинга использовал полихимиотерапию и одновременное облучение метастазов. Использованы различные сочетания карминомицина в разовой дозе 5 мг/м², циклофосфана - 600 мг/м², метотрексата - 15 мг/м², дактиномицина -300 мг/м² и винкристина - 1,4 мг/м² (но не более 2 мг на одно введение). Программа того или другого сочетания препаратов определялась рандомизацией. Лучевая терапия на метастазы в кости проводилась в дозе 50-60 Гр или лечение прекращалось после достижения обезболивающего эффекта на дозах 15-40 Гр. Суммарные очаговые дозы на метастазы в легкие колебались в пределах 30-40 Гр (при локальном облучении), а при тотальном облучении одного или двух легких суммарная очаговая доза достигала 20-25 Гр. Такой метод лечения позволил автору добиться положительных результатов у этой крайне тяжелой группы больных. До одного года после начала лечения жили 63% леченных пни in одную года до двух лет- 27,4%, два года и больше - 9,6% летей с ре ЛИЧНЫМИ КОСТНЫМИ и легочными метастазами.

Johnson и соавторы (1975) сообщили, что при лечении больных с саркомой Юинга с выявленными метастазами в легкие с помощью облучения и ли к- 20 Гр и сочетания метотрексата с адриамицином, ВИНКриспном и циклофосфаном двухлетняя выживаемость достигнута у 25% больных, 4 года выжили менее 20%, однако ни один больной не ПРЖЖЛ 5 лет.

Эффективность адриамицина при остеогенной саркоме позволила испытать его и при саркоме Юинга. Поданным Gasparini с соавг. (1977) эффект непосредственного воздействия достиг 73% и адриамицин стал включаться в схемы лечения саркомы Юинга.

В РОНЦ Н.Н.Трапезниковым и Л.А.Ереминой (1979) разработан комбинированный метод лечения саркомы Юинга с использованием лучевой и химиотерапии. Методика предусматривает воздействие не только на первичный очаг, но и на клинически выявляемые метастазы. После завершения лучевого лечения проводятся циклы химиотерапии сарколизином (суммарно до 150 мг в течение 3 недель) или циклофосфаном (суммарно 3,0-4,0). Циклы повторяются с интервалами в 3 месяца в течение первого года лечения и с интервалами в 6 месяцев в течение второго года. В последнее время в эту же схему авторы включили и адриамицин. В группе больных, лечившихся этим методом, где проводилась также и профилактическая химиотерапия, пятилетняя выживаемость составила 40,8%. Для сравнения отметим, что без проведения "профилактической" химиотерапии выживаемость свыше 5 лет была ниже 5%.



Р и с. 65 а,б. Саркома Юинга малоберцовой кости. Состояние до и после химиолучевой терапии.

В НИИ ДОГ РОНЦ для лечения саркомы Юинга использовалась схема, разработанная АЛ.Бухны, Е.И.Бойченко, Л.В.Суртаеюй. Проводилось облучение очага поражения (суммарная доза 60 Гр), а затем применялась химиотерапия (винкристин

0,05 мг/кг 1 раз в 7 дней, циклофосфан 15 мг/кг 1 раз в 7 дней, дактиномицин 12мкг/кг 2 раза в неделю и метотрексат 0,15 мг/кг 2 раза в неделю в течение трех недель. При эффективном лечении последующие курсы полихимиотерапии проводились в течение 2 лет с перерывами между курсами в первое полугодие 1 месяц, второе - 1,5 месяца, третье - 2 месяца и четвертое - 3 месяца. При наличии метастазов по показаниям проводилось также дополнительное их облучение.

В настоящее время общепринятым считается комплексное или комбинированное лечение детей с саркомой Юинга с обязательным включением в программу оперативного вмешательства наряду с химиолучевыми методами лечения. Длительность лечения саркомы Юинга составляет от 18 до 24 месяцев.

В НИИ ДОГ РОНЦ РАМН используется следующая комплексная программа лечения детей с саркомой Юинга, состоящая из нескольких этапов:

/ **этап:** 4 цикла полихимиотерапии с 3-х недельным интервалом между циклами по схеме VACP:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;
- адриамицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- циклофосфан 1200 мг/м² внутривенно капельно во 2 день;
- цисплатин 100 мг/м² внутривенно капельно в 4 день.

Пэтап: проведение лучевой терапии в СОД-57 Гр на фоне 4-х циклов полихимиотерапии по схеме:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;
- дактиномицин 10-15 мкг/м² внутривенно струйно с 1 по 5

Ш и.

/// **>этап:** для операбельных опухолей (при локализации опухоли воблабТИ МИЛОберцовой кости, ребра, ключицы и т.д.):

- оперативное удаление опухоли (с оценкой степени терапевтического ПШОМЮфо •),

IVэтап; полихимиотерапии по схеме VACP - 4-5 циклов с 4-х недельными интервалами между циклами. При достижении предельно допустимой дозы лдрилмицил (500 мг/м²) применяют еще 3-4 цикла ПХТ с интервалом между циклами 4-5 недель по схеме SAVM:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1, 8 и 15 дни;
- циклофосфан 600 мг/м² внутривенно струйно в 1,8 и 15

дни;

- дактиномицин 10-15 мкг/м² внутривенно струйно во 2, 5, 9 и 14 дни;

- метотрексат 10 мг/м² внутривенно струйно во 2,5,9 и 14 дни.

При локализации саркомы Юинга в области длинных трубчатых костей на первом этапе комплексного лечения проводится 4 цикла полихимиотерапии по следующей схеме:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;

- циклофосфан 1200 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;

- платидиам 100 мг/м² внутриартериальная инфузия в 3 день;

- адриамицин 30 мг/м² внутриартериальная инфузия в 4 и 5

дени.

При неэффективности вышеуказанных программ полихимиотерапии возможно использование следующих альтернативных циклов полихимиотерапии по схемам:

Ш :

- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- циклофосфан 300 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- цисплатин 30 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- фарморубицин 40 мг/м² внутривенно капельно во 2 и 3

дни;

№2:

- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- ифосфамид 1,5 Г/м² внутривенно капельно с месной в

1-5 дни;

- адриамицин 30 мг/м² внутривенно капельно во 2 и 3 дни;

№3:

- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- карбоплатин 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

№4 :

- вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-5 дни;

- ифосфамид 1,8 г/м² внутривенно капельно с месной в

1-5 дни

№5:

- ифосфамид 3 г/м² внутривенно капельно с урометоксаном

в 1, 2 дни;

- доксорубицин 30 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2 дни;

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1,8, 15 дни;

- дактиномицин 0,5 мг/м² внутривенно капельно в 1-3 дни;

№6:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;

- циклофосфан 400 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни;
- дактиномицин 450 мкг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни;
- вепезид по 120 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни.

№7:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- циклофосфан 400 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни;
- адриамицин 20 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни;
- вепезид 120 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3 дни.

При появлении на фоне лечения метастазов планируется проведение 3-5 альтернативных циклов полихимиотерапии с интервалом между циклами 3 недели по схемам^

1)

- вепезид 100 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-5 дни;
- циклофосфан 300 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-5 дни;
- фарморубицин 30 мг/м² внутривенно во 2-3 дни;
- ШШПДИам 30 мг/м² внутривенно в инфузии во 2, 3 дни;
- цисплатин 20 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-5 дни;

2)

- метотрексат 8 г/м² (однократно) внутривенно в инфузии с лейковорином.

Для усиления эффекта лечения и с целью достижения операбельности метастазов после окончания полихимиотерапии **ВОЗМОЖНО** присоединение лучевой терапии в СОД - 30 Гр.

При стабилизации процесса в легких планируется проведение опера і **ВНУТРИ**ВЕННОГО лечения в различных объемах. При повреждении III степени (в метастазе) назначают интерферон-альфа (реаферон) В течение 1 года в возрастных дозировках. При повреждении III IV степени - продолжение химиотерапии по схемам идентичным предоперационным. В зависимости от переносимости полихимиотерапии возможно назначение 3-4-х циклов реаферона в возрастных дозировках для консолидации полученного эффекта. При отсутствии эффекта от лечения назначается лучевая терапия с паллиативной целью.

В случае дальнейшей диссеминации процесса используют альтернирующие схемы с интервалами между ними 3 недели:

- 1)
 - вепезид 100 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-5 дни;
 - адриамицин 30 мг/м² внутривенно в инфузии во 2 и 3 дни;
 - метотрексат 0,5-1 мг/м² внутривенно струйно в 1-5 дни;
- 2)
 - ифосфамид 1,5 г/м² внутривенно в инфузии с месной в 1-5 дни;
 - карбоплатин 100 мг/м² внутривенно в инфузии в 1-5 дни;
 - виккристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день.

Последующие циклы проводятся через 3 недели и при стабилизации опухолевого процесса рассматривается вопрос об оперативном лечении.

Пятилетняя выживаемость у детей с саркомой Юинга после комплексного лечения составляет в среднем 50%. Прогноз лучше при поражении ребер и длинных трубчатых костей, чем при поражении костей таза.

РЕТИКУЛОСАРКОМА

Встречаются очень редко - не более, чем в 3% случаев среди всех сарком костей. Чаще заболевают мальчики второго десятилетия жизни. Как самостоятельная нозологическая форма, опухоль выделена в 1939 г. Ф.Паркером и Г.Джексоном.

Ретикулосаркома чаще локализуется в длинных трубчатых костях конечностей, но может возникать в других костях, в частности в позвонках и в лопатке. Опухоль обычно возникает в костномозговом канале и губчатом слое кости, поражает как метафиз, так и прилежащие отделы диафиза трубчатой кости, разрушает кортикальный слой кости, распространяется не периост, мягкие ткани, метастазирует в ренгионарные лимфатические узлы и в плоские кости черепа, лопатку, кости таза, ребра. Сравнительно часто в зоне первичного очага поражения наблюдаются патологические переломы с признаками вторичного репаративно-реактивного остеогенеза.

Клиника. Заболевание отличается постепенным началом. Первыми симптомами являются боли в зоне очага поражения с

распространением их вдоль нервных стволов по типу неврита или корешковых болей. Сначала боли непостоянные, прерывистые, возникающие только при физической нагрузке и лишь через несколько месяцев приобретающие постоянный характер. В некоторых случаях боли локализуются в ближайшем к очагу поражения суставе.

Диагностика. Диагноз устанавливается с помощью комплексного клинического, рентгенологического, радиоизотопного и морфологического исследования (после биопсии).

Рентгенологически выявляются мелкозернистые, пористые, пятнистые участки деструкции в губчатом веществе кости, затем формируются овальные и округлые очаги деструкции с нечеткими очертаниями, еще позднее выявляются крупные опухолевые узлы с плотными краями, "вздутием" кости наподобие костной кисты. Губчатый слой кости в зоне опухоли иногда имеет ноздреватый или неравномерно, пятнистый рисунок. Отмечается периостальная реакция - линейный периостит, слоистый, бахромчатый, кружевной.

Радиоизотопное исследование костей с использованием ^{99m}Tc -пирофосфата и ^{85}Sr позволяет уточнить распространение опухоли в пораженной кости и выявить метастазы саркомы в других отделах скелета.

Окончательно диагноз устанавливается с помощью костной биопсии и морфологического исследования ткани опухоли. Опухоль состоит из клеток ретикулярного типа с вытянутым или бобовидным ядром и четко контурированной цитоплазмой, их оплетает густая сеть ретикулиновых волокон. В клетках ретикулосаркомы часто встречаются атипичные митозы. Среди клеток опухоли наблюдается значительное количество лейкоцитов, в юнгом числе юнинофильных. В периферических отделах опухоли встречаются очаги реактивного костеобразования. При малодифференцированной ретикулосаркомы отличить ее от саркомы Юинга помогает ретикулинофильная сеть ретикулиновых волокон, и отсутствие в клетках ретикулосаркомы гликогена, встречающегося в значительном количестве в клетках саркомы Юинга.

При лечении первичной ретикулосаркомы кости предпочтение отдается лучевой терапии. Суммарные очаговые дозы доводят до 50-60 Гр на каждый очаг. Для предупреждения генерализации процесса применяют комбинированное лечение ретикулосаркомы

с применением лучевой терапии на первичный очаг И химиотерапии препаратами типа сарколизин или циклофосфан-. Оперативное вмешательство применяют только в случае недостаточного эффекта от консервативного лечения.

Прогноз ретикулосаркомы кости первичной - неблагоприятный. Выживаемость больных к пятому году не превышает 28-30%.

В настоящее время ученые всего мира работают над средствами, позволяющими рано распознавать опухоли костей. Немаловажное значение в этом плане придается радиоизотопным методам исследования и комплексу диагностических мероприятий по определенному плану. Интенсивно ведутся поиски новых средств лекарственного лечения.

Глава девятнадцатая. ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют 6-8% всех злокачественных новообразований детского возраста. У детей моложе 1 года частота этих опухолей еще выше - 10-12%. Наибольший практический интерес представляет рабдомиосаркома, составляющая половину всех опухолей мягких тканей, а по некоторым данным 75%. Опухоль встречается наиболее часто в двух возрастных периодах: у детей до 1 года и у подростков 15-18 лет. Значительно реже встречаются ангиогенные саркомы (около 1%) синовиальные саркомы (1-1,5%) и другие мягкотканые опухоли: лимфосаркомы, лейомиосаркомы, фибросаркомы, злокачественная шваннома (нейрофибросаркома).

В сообщениях об опухолях мягких тканей у детей до недавнего времени не было четкого обозначения гистологической принадлежности новообразований. Большинство работ сообщали о единичных наблюдениях или представляли собой небольшие обзоры литературы (В.В.Васильев, 1973; В.В.Кулябко, 1976; В.В.Сергеевич 1957; D.Bianchi, J.Calligaro. 1975). J.Ariel, H.Pack (1960) приводят сведения о 9 больных саркомами мягких тканей в возрасте до 1 года. М.М.Басс, Д.Ф.Глузман (1967) сообщают, что из 20 детей с саркомами мягких тканей 5 были в возрасте до 1 года (самому маленькому было 22 дня). Часто саркомы мягких тканей не классифицировались или определялись неправильно. Трудно объяснить, почему J.Ariel и H.Pack (1960) указывают, что рабдомиосаркома составляет 8% всех сарком мягких тканей у детей.

Работами последних лет П.Конрад, Д.Эртл (1981) прямо утверждают, что в настоящее время самая частая саркома мягких тканей - рабдомиосаркома, другие же саркомы мягких тканей встречаются чрезвычайно редко. По данным некоторых авторов (J.Shu et al., 1974; M.Balc, 1975, H.Flamont, 1976), рабдомиосаркома встречается у детей в 12-13% случаев и наиболее часто в два возрастных периода: у детей моложе 1 года и у подростков 15-18 лет.

РАБДОМИОСАРКОМА

Рабдомиосаркома - злокачественная опухоль, возникающая из поперечно-полосатой мускулатуры или из эмбриональных

зачатков мышечной ткани. Она состоит из крупных клеток с крупными, часто полиморфными ядрами, напоминающими эмбриональные миобласты. В цитоплазме обнаруживается продольная и поперечная исчерченность.

Гистогенез рабдомиосаркомы точно не установлен. Принято считать, что эктопические рабдомиосаркомы возникают из отщепившихся зачатков мышечной ткани и являются дизонтогенетическими новообразованиями - гамартобластомами поперечно-полосатой мышечной ткани (Т.Е.Ивановская, А.В.Цинзерлинг (1978)). Весьма вероятно, что эти опухоли возникают из персистирующих или новообразованных очагов мультипотентной мезенхимы или некоторых не полностью дифференцированных типов тканей. При внутримышечной локализации источником возникновения опухолей считают миобласты, появляющиеся при регенерации мышц. Предполагается при этом, что миобласты могут образоваться за счет обособления мышечных ядер из эндотелиальных клеток или периваскулярных камбиальных клеток мезенхимного происхождения (НАКраевский, 1974).

При гистологическом исследовании, согласно классификации ВОЗ, выявлены различные типы рабдомиосарком: эмбриональный, включая ботриоидный (73%), альвеолярный (9,3%), смешанный (2%), юингоподобный (1,4%) и неклассифицируемый вариант (14,3%).

Макроскопически рабдомиосаркома представляет собой плотные солитарные белесовато-желтые или серо-красные узлы волокнистого вида. Могут встречаться участки некроза и кровоизлияний.

Опухоль рано метастазирует. П. Конрад и Д.Эртл (1983), изучая развитие рабдомиосаркомы, предполагают, что у 80-90% больных детей ко времени установления диагноза уже существуют микрометастазы. В наших наблюдениях видимые метастазы были установлены у 35% детей.

Рабдомиосаркома может локализоваться в различных областях. Мы наблюдали рабдомиосаркому области туловища и конечностей, орбиты, ЛОР-органов, влагалища, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, яичка (Л.А.Дурнов, А.В.Ясонов, Б.М.Белкина, Л.И. Гусев, В. Г.Поляков, 1980).

Рабдомиосаркомы чаще поражают органы мочеполовой сферы (51,4%) и область головы и шеи (33%), реже туловище и конечность (18%).

Клиника. Клиническая картина во многом определяется локализацией опухоли. Прежде всего обнаруживается небольшое объёмное образование в области поражения. Опухоль обычно растёт быстро и вызывает симптомы в зависимости от локализации: при опухолях орбиты - проптоз, при поражении носоглотки - ринит, отит; при поражении среднего уха - боли, паралич лицевого нерва; при поражении урогенитального синуса - нарушения мочеиспускания, цистит, иногда полную задержку мочи. При пальпации опухоли плотные или плотноэластические, фиксированы к подлежащим тканям, обычно малоподвижны.

Метастазирование отмечается также в зависимости от локализации опухоли: опухоли орбиты метастазируют поздно, опухоли мочевого пузыря распространяются по оболочкам, затем прорастают в окружающие ткани, а потом уже метастазируют. Рабдомиосаркома предстательной железы метастазирует рано. Опухоли конечности первоначально метастазируют в регионарные лимфатические узлы. Боли, по-видимому, редко беспокоят больных, хотя грудные дети ведут себя беспокойно, особенно при поражении носоглотки и среднего уха.

Общее состояние больного к моменту установления диагноза страдает лишь при локализации рабдомиосаркомы в урогенитальном синусе. При этом нередко выражены симптомы интоксикации. Отмечаются анемия, повышение СОЭ, часто субфебрильная температура, которая периодически повышается до высоких цифр.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Объём диагностических методов исследования определяется локализацией новообразования. Кроме общего клинического обследования, обязательно проводят обследование легких, костей, печени (с этой целью ИСПОЛЬЗУЮТ Монографию, внутривенную пиелографию, ЛИМфоГрафию), Но ПОКАЗАНИЯМ ПРОВОДЯТ респнографическое исследование костей черепа и црц| ИХ об встей. Решающим методом исследования является диагностическая пункция и биопсия предполагаемого очага поражения.

Дифференцировать рабдомиосаркому приходится с другими опухолями мягких тканей. В зависимости от локализации ее дифференцируют также с метастазами нейробластомы в орбиту, с гистиоцитозом Х при некоторых поражениях среднего уха и сосцевидного отростка. Окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования.



1)gt

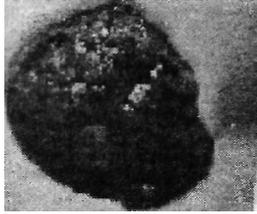
• 4275

Рис. 66. Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты.

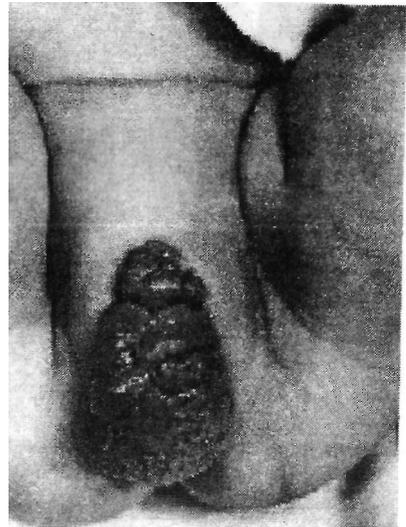


Рис. 67. Эмбриональная рабдомиосаркома подчелюстной области слева.

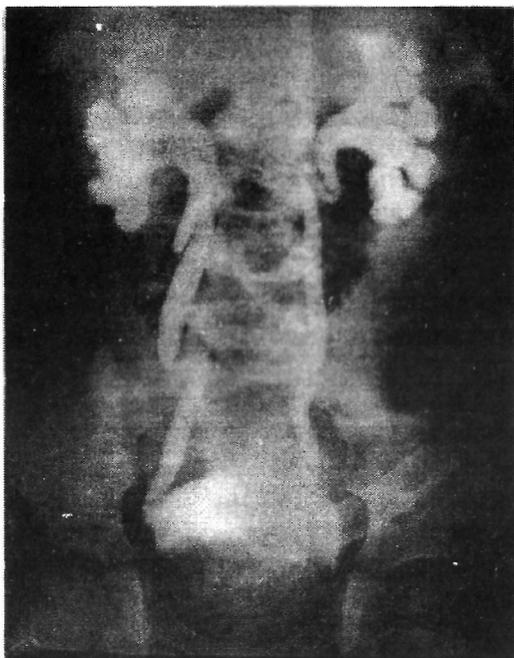
Рис. 68.



Р и с. 69. Эмбриональная
рабдомиосаркома мочевого
пузыря, прорастающая наружу
через послеоперационный
рубец.



Р и с. 70.
Рабдомиосаркома
влагалища.



Р и с . 71. Урограмма больного 5 лет с рабдомиосаркомой мочевого пузыря. Определяется обширный дефект наполнения большей части мочевого пузыря с выраженной гидронефротической трансформацией почек и двусторонним мегауретером.

При локализованной форме опухоли биопсия сочетается с полным ее удалением и тогда оперативное вмешательство предваряет гистологическое исследование.

(' учетом **ВОЗМОЖНОСТИ** осуществления радикальной операции принято деление больных на клинические группы:

Группа - ЛЮХАНИ ЮВ&НЦЯ ОПУХОЛЬ ПОЛНОСТЬЮ удаленная, без метастазов в регионарных лимфатических узлах, что подтверждено гистологическим исследованием.

Группа - а) большая опухоль, удаленная с микроскопически выявленными ее остатками, без метастазов в регионарных лимфатических узлах; **б)** большая опухоль, удаленная полностью или с микроскопическими признаками нерадикальной операции, имеются метастазы в удаленных регионарных лимфатических узлах.

III группа - произведено частичное удаление или только биопсия опухоли с метастазами или без них в регионарных лимфатических узлах.

IV группа - имеются отдаленные метастазы при первичной диагностике заболевания.

Основные принципы комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой определяется группой, к которой относится заболевание.

Методы лечения рабдомиосарком в зависимости от клинической группы заболевания

Клиническая группа	Первичная операция	Химиотерапия	Лучевая терапия	Повторная	Химиотерапия	Лучевая терапия
I	+	+			-	
Pa	+	+	-	+	+	+(-)
II б	+	+	+(-)	+	+	+(-)
III	+	+	+(-)	+(-)	+	+
IV	+	+	+(-)	+(-)	+	+(включая метастазы)

Условные обозначения: + обязательное применение метода лечения; • метод лечения не применяется; +(-) метод лечения применяется по показаниям.

После выполнения первичного оперативного вмешательства всем больным назначается системная полихимиотерапия по схеме *VACA*.

- винкристин 2,0 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в неделю, 6 недель;
- адриамицин 30 мг/м² внутривенно капельно в 1 и 2 дни;
- циклофосфан 500 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2 и 3 дни;
- дактиномицин 15 мкг/кг внутривенно струйно в 1, 2, 3, 4 и 5 дни.

Три последних препарата вводят с интервалом в 4 недели.

Затем в клинических группах I-III этот курс повторяется. У больных IV группы и у детей, у которых первый курс оказался малоэффективным, циклофосфан заменяется на цисплатин 120 мг/м², который вводится внутривенно капельно в 3-й день первой и седьмой недели лечения.

В дальнейшем противоопухолевая лекарственная терапия у больных I и IIa клинических групп состоит из 6 циклов химиотерапии с 3-х-недельными интервалами между ними по схеме VA:

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;
- дактиномицин 15 мкг/кг внутривенно струйно в 1, 2, 3, 4 и 5 дни.

У детей IIb и III группы проводится 2 цикла по схеме VACA, а затем 6 циклов химиотерапии по схеме VAC.

- винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1 день;
- дактиномицин 15 мкг/кг внутривенно струйно в 1, 2, 3, 4 и 5 дни;
- циклофосфан 300-400 мг/м² внутривенно струйно в 1, 2, 3, 4 и 5 дни.

В IV клинической группе после проведения 2-х циклов по схеме VACA используется химиотерапия по схеме VESA (адриамицин заменяется на этопозид 150 мг/м², который вводится внутривенно капельно в 1, 2 и 3 дни первой и седьмой недели).

, Лечение длится 36 недель для больных I и IIa групп и 56 недель для больных IIb, III и IV групп.

Больным с параменингеальными новообразованиями рекомендуется дополнительное интратекальное введение химиопрепаратов (8 раз в течение 16 недель). В зависимости от возраста можно вводить различные дозы лекарств: метотрексат - 6 мг, 8 мг, 10 мг и 12 мг, цитозин-арабинозид - 10 мг, 16 мг, 24 мг и 30 мг (соответственно для детей в возрасте от 1 до 2 лет, от 2 до 3 лет, от 3 до 7 лет и старше 7 лет).

В последние годы с успехом используются также следующие схемы химиотерапии:

I)

ВИНКРИСТИН 1,3 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенной струйно в 1 день;

- дактиномицин 1,5 мг/м³ (максимально 2 мг) внутривенно капельно в 1 день;

- ифосфамид 1,8 мг/м² внутривенно капельно в 2,3,4,5 и 6 дни (+уромитексан+гидратация).

Интервал между циклами 3 недели

II)

- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1, 8 и 15 дни;

- дактиномицин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно капельно в 1 день;
- ифосфамид 3 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2 и 3 дни (+уромитексан+гидратация).

Интервал между циклами 3 недели.

III)

- платидиам 120 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- адриамицин 30 мг/м² внутривенно капельно в 2 и 3 дни.

Интервал между циклами 3 недели.

IV)

- винбластин 5 мг/м² внутривенно струйно в 1, 8 и 15 дни;
- циклофосфан 500 мг/м² внутривенно капельно в 1,8 и 15 дни;

- карминомицин 5 мг/м² внутривенно струйно во 2, 6, 10 и 14 дни;

- платидиам 60 мг/м² внутривенно капельно в 1 и 8 дни + гипергидратация.

Интервал между циклами 3 недели.

V)

- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

- адриамицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1 день;
- циклофосфан 1200 мг/м² внутривенно капельно во 2 день;
- платидиам 120 мг/м² внутривенно капельно в 4 день.

Интервал между циклами 3 недели.

Больным с рабдомиосаркомами, локализующимся в области конечностей и мочеполовой сфере, химиотерапия должна проводиться по схеме, разработанной для III клинической группы (независимо от стадии заболевания) с целью снижения риска местного рецидивирования и для повышения возможности выполнения органосохраняющих операций.

Адекватно проведенное лечение позволяет достичь полного местного излечения опухоли у 80-83% больных рабдомиосаркомой. При этом более 5 лет живут 70% детей, без признаков рецидива - 63%. Наилучшие результаты получены при лечении больных с I и II клинических групп (86% живы в течение 5 лет). Более низкая продолжительность жизни регистрируется среди больных рабдомиосаркомой, имеющих метастазы в регионарных лимфатических узлах (3 года прожило 54%) (Л.А.Дурнов, Н.М.Иванова, 1996).

ФИБРОСАРКОМА

Фибросаркома - злокачественная опухоль волокнистой соединительной ткани. Чаще обнаруживается в проксимальных отделах бедра, плеча, в толще мягких тканей, макроскопически опухоль в одних случаях представляет собой четко контурированный узел, в других - обладает выраженным инфильтративным ростом. Опухоль обычно связана с фасцией, апоневрозом или располагается в толще мышц. Микроскопически представлена фибробластоподобными клетками и коллагеновыми волокнами. В зависимости от их взаимоотношения, а также степени катаплазии клеток выделяют дифференцированные и низко дифференцированные фибросаркомы.

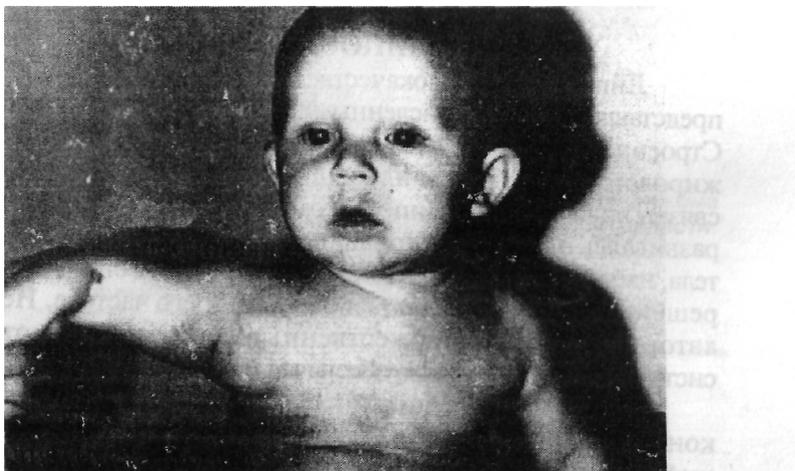


Рис. 72. Фибросаркома грудной стенки.

Мы наблюдали ребенка, которому в возрасте 1 месяца произведена ампутация правого плеча ПО поводу фибросаркомы. Спустя 9 лет ребенок практически здоров,

Иногда при злокачественных опухолях мягких тканей указывают на сложность гистологической верификации диагноза у новорожденных. Так, сообщается о ребенке, у которого при рождении выявлена быстрорастущая опухоль левого предплечья, по поводу которой он был оперирован. Удаленная опухоль по гистологическому строению оказалась фибросаркомой. Родители от послеоперационной лучевой терапии отказались. Ребенок осмотрен

через полгода - практически здоров (конечность, на которой была опухоль, хорошо функционирует). Авторы рекомендуют учитывать тот факт, что у детей раннего возраста наличие митозов в опухоли не всегда подтверждает злокачественный характер.

В .В.Васильев и М.П.Гоголадзе 1973) приводят наблюдение огромной фибросаркомы мягких тканей, которая не метастазировала. Это - факт, подтверждающий редкость метастазирования злокачественных опухолей мезенхимного происхождения у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Фибросаркома мягких тканей верхней конечности сочеталась в наблюдении авторов с аденомой коры надпочечника. Девочка скончалась спустя 37 часов после рождения вследствие массивного кровотечения из фибросаркомы.

ЛИПОСАРКОМА

Липосаркома - злокачественная опухоль из жировой ткани, представленная многочисленными вариантами и разновидностями. Строение липосарком в большинстве случаев напоминает строение жировой ткани на том или ином этапе эмбриогенеза, с чем и связан полиморфизм. Липосаркомы могут быть множественными, развиваясь одновременно или последовательно то в одной части тела, например, на конечности, то в различных местах, что затрудняет решение вопроса о метастазировании и его частоте. Некоторые авторы первично-множественные липосаркомы относят к системным заболеваниям, обозначая процесс как липобластоматоз.

Макроскопически липосаркома имеет форму узла или конгломерата слившихся узлов, то хорошо отграниченных, то с инфильтрацией окружающих тканей. Консистенция по сравнению с липомами более плотная, поверхность разреза пестрая: тканью местами напоминает липому, местами же слизистая и волокнистая. Нередки участки некроза и кровоизлияний.

Микроскопическое строение липосарком разнообразное. Степень злокачественности возрастает от высокодифференцированной к полиморфной и смешанной. Следует иметь в виду, что почти в каждой опухоли сочетаются все структурные варианты липосарком, поэтому их верификация основывается на преобладании участков, свойственных тому или иному из вариантов.

Опухоль у детей часто располагается в ретроперитонеальной области и в средостении. Лучшие результаты получены при радикальном удалении опухоли.



Рис. 73. Липосаркома
левой щечной области.

,яГ*



Рис. 74. Липосаркома спины.

До последнего времени эта опухоль считалась малочувствительной к лекарственной терапии и лучевому лечению. Но в самые последние годы появился ряд сообщений об эффективности химиотерапии после хирургического лечения и при рецидивах. (Peeples, Hazza, 1976).

Мы также располагаем двумя наблюдениями, где полихимиотерапия дала весьма обнадеживающие результаты.

М., 13 лет, поступила в отделение с диагнозом липосаркома брыжейки подвздошной кишки III стадии (диагноз установлен во время экстренной операции), было произведено частичное удаление опухоли). Справа в подвздошной области пальпировалось опухолевидное образование в виде конгломерата размерами 11x10 см. Девочке был проведен цикл полихимиотерапии: карминоцин в суточной дозе 20 мг, винкристин в суточной дозе 4 мг, циклофосфан в суточной дозе 1200 мг. К концу цикла химиотерапии отмечалась полная регрессия опухоли. В последующем получила еще 3 профилактических цикла химиотерапии. Осмотрена через 5 лет, практически здорова.

Н., 12 лет, поступила в отделение с диагнозом липосаркома брюшной полости, исходящая из малого сальника. Поражение антрального отдела желудка, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки, III стадия. Диагноз установлен во время операции, которая произведена по месту жительства (лапаротомия, биопсия опухоли). В тяжелом состоянии переведена в нашу клинику. В институте девочке проведен цикл химиотерапии карминоцином (5 мг), винкристином (1,5 мг), циклофосфаном (суточная доза 2300 мг). В связи и развившейся лейкопенией последняя доза всех препаратов была снижена на 30%. Эффект от химиотерапии оказался превосходным - наступило полное исчезновение опухоли. В последующем больная получила еще 2 цикла химиотерапии. Из-за возникшего сывороточного гепатита химиотерапия в дальнейшем не проводилась. Осмотрена через два года - признаков рецидива и метастазирования опухоли нет.

По этим единичным наблюдениям, конечно, нельзя делать поспешных выводов, однако, ясно, что применение химиотерапии при липосаркомах у детей перспективно.

ЛЕЙОМИОСАРКОМА

Лейомиосаркома - злокачественная опухоль из гладких мышц. Эта опухоль в детском возрасте встречается очень редко. Типичная

гистологическая картина - вытянутые веретенообразные клетки, с палочковидными ядрами, часто переплетающимися в виде пучков. Весьма характерно также обилие клеток, клеточный полиморфизм, большое количество митозов.

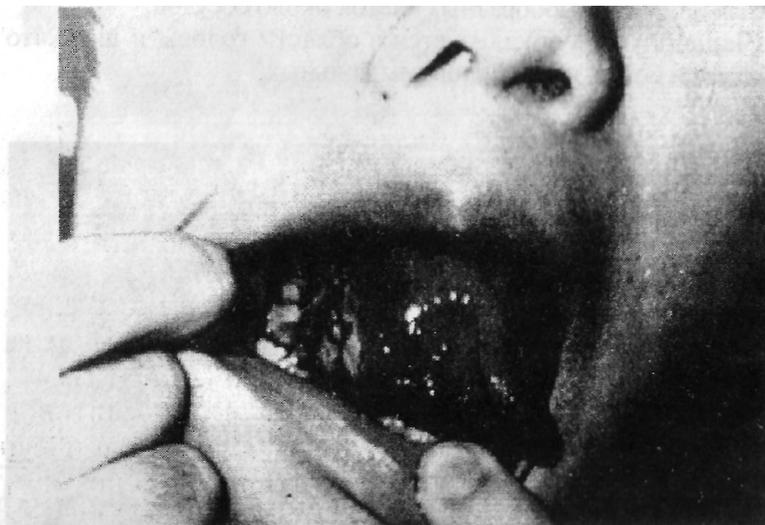


Рис. 75. Лейомиосаркома языка.

Эта опухоль чаще встречается в желудочно-кишечном тракте, но в наших двух наблюдениях она локализовалась в области конечностей.

Оба наших больных (> И I лет) отнесены к 1-й стадии, так как химиотерапия проводилась им после радикальной операции. Вводились винкристин + карминомидин и циклофосфан. Длительность ремиссии к настоящему времени уже составляет 18 месяцев и 3,5 года соответственно.

S.Neilok, M.Organ (1970) приводят редкий случай лейомиосаркомы у 8-недельного ребенка. Опухоль располагалась в области волосистой части головы. После оперативного вмешательства прошло 4 года. Мальчик здоров.

АНГИОСАРКОМА

В зависимости от гистологического строения ангиогенная саркома фигурирует как гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитоматом и ангиосаркома. Опухоли характеризуются образованием неправильных анастомозирующих между собой сосудистых щелей, выстланных часто мощными слоями атипичных незрелых эндотелиальных клеток, или пролиферацией довольно мономорфных округлых или веретенообразных клеток около сосудов.

Чаще опухоль локализуется в области головы и шеи, что наблюдается более, чем у половины больных.



Р и с. 7. Ангиогенная саркома височной области.

Для лечения ангиогенных сарком используются те же схемы лечения, что и при рабдомиосаркоме. При лечении больных в III-IV стадии (стадийная градация ангиогенных сарком та же, что и рабдомиосарком) уменьшение опухоли более, чем на 50% достигнуто у 60% детей с ангиосаркомами.

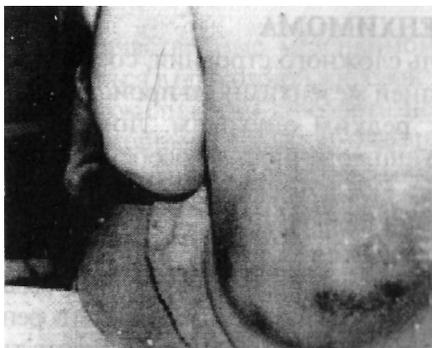


Рис. 77. Ангиогенная саркома поясничной области.

СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА

Синовиальная саркома чаще встречается у подростков и в основном локализуется в области конечностей (суставы рук и колей) Гистологически определяется двумя клеточными элементами: эпителиоподобными клетками, выстилающими щелевидные или железистоподобные структуры, и веретенообразными, фибробластоподобными клетками.

Синовиальная саркома у детей (в отличие от пожилых людей) очень юная опухоль. Излечение возможно лишь на ранних **СПЩЯЖ** мболевания, когда но !можно радикальное удаление опухоли. При распространенном характере опухоли терапия безрезультатно.

Лекарствсптк- печение синовиальных сарком то же, что и при других мягкотканых опухолях. Химиотерапия вызывает лишь временный эффект и виде сокращения опухоли. Окончательных выводов о перспективах химиотерапии синовиальной саркомы у детей сделан, не представляется возможным из-за малочисленности наблюдений, как наших, так и других авторов.

МЕЗЕНХИМОМА

Мезенхимомы - опухоли сложного строения, состоящая из производных нескольких тканей мезенхимного происхождения. Мезенхимомы относятся к редким опухолям. Локализуется преимущественно в толще мышц конечностей, особенно бедра, в забрюшинной клетчатке, на шее. Имеет форму узла. Может достигать большого размера, особенно при забрюшинной локализации.

Микроструктура отличается пестротой с наличием беспорядочно перемешанных участков жировой, фиброзной, рыхлой соединительно-тканной, сосудистой тканей, островков кроветворения, островков хряща, кости, недифференцированной ткани типа мезенхимы. Последняя представлена полиморфными - звездчатыми, веретенообразными, овальными клетками, заключенными в аморфную миксоматозную основную субстанцию с небольшим количеством аргирофильных и коллагеновых волокон, сосудов капиллярного или синусоидного типа. Клетки образуют синцитий, реже лежат изолированно. Местами в них намечается липобластическая дифференцировка.



Рис. 78. Врожденная злокачественная мезенхимомы шеи.

Злокачественные мезенхимомы у новорожденных могут локализоваться в подкожной жировой ткани и мышцах конечностей. Описаны локализации в области подвздошной кишки, прямой кишки. А. Kauffmans, M. Stout, 1965) приводят наблюдения 11 детей с различным расположением мезенхимом (на шее, спине, крестцово-копчиковой области). Опухоли были в большинстве случаев удалены в течение первых недель жизни. 2 детям произведены ампутации при локализации новообразований на конечностях.

ХОНДРОМИКСОСАРКОМА

Хондромиксосаркома - злокачественная опухоль хрящевой природы. Макроскопически имеет вид узла диаметром 4-8 см, желтовато-белого или желтовато-коричневого цвета, плотной консистенции. Может напоминать хрящевую ткань. Кость в области поражения вздута, корковый слой иногда разрушен. Микроскопически выявляется **хондронидный** характер межучного вещества. Если преобладает **плотное** межучное вещество с **выпянутыми и звездчатыми клетками**, ткань обнаруживает явное сходство с хрящом.



Р и с . 79. Рецидив хондросаркомы теменной области.

Мы наблюдали девочку 5 месяцев, у которой с рождения в области темени имелось плотное новообразование. В возрасте 1 месяца она была оперирована (опухоль удалена в капсуле). Через 10 дней обнаружен рецидив, по поводу которого произведена повторная операция, после чего вновь возник рецидив в виде двух опухолевых узелков. Гистологическое исследование указало на эктопическую хондромиксосаркому. В нашем отделении был проведен цикл химиотерапии (циклофосфан, винкристин, карминомицин) в сочетании с инфузионно -анаболической терапией. В ходе лекарственного лечения опухоли начали уменьшаться, а через 3 недели после его окончания полностью исчезли. Через 1,5 года девочка осмотрена нами - практически здорова. Как сообщили родители, уже спустя 5 лет после окончания лечения девочка практически здорова, развивается нормально.

Глава двадцатая. РЕТИНОБЛАСТОМА

Ретинобластома встречается главным образом в раннем детском возрасте (у взрослых как казуистика) и в структуре опухолей у детей занимает около 2,5%.

Частота поражения ретинобластомой, по данным различных авторов, колеблется от 1 на 14000 до 33 на 35000 новорожденных (D.Andersen et al., 1976; Achern D., A.Roberts, 1975). По данным А.Кnudson (1978), ретинобластома - довольно редкая опухоль и встречается в 5 случаях на 100000 детей, по данным J.Young, R.Miller (1975), - приблизительно в 1 случае на 20000 детей.

По сведениям многих авторов, ретинобластома обычно обнаруживается на 1-м году жизни ребенка, но может наблюдаться у новорожденных и даже у взрослых. Ю.В.Гулькевич и Т.С.Рабцевич (1964) указывают, что ретинобластома многими исследователями считается врожденной, но она так мала в это время, что не может быть обнаружена при офтальмоскопии (G.Winterstein, 1957).

М.Х.Басс и Д.Л.Глузман (1967) отмечают, что 7-8% ретинобластом обнаруживаются уже при рождении, более половины - в первые три года. А.Б.Кацнельсон (1957) приводит случай внутриутробного развития ретинобластомы. J.Tarkkanen (1973), D. Takahashi и соавт. (1973) наблюдали ретинобластому у 6 недоношенных детей. В.О.Мазина, С.С.Глуховская (1963) предполагают, что ретинобластома во всех случаях является врожденной опухолью, которая в силу ряда обстоятельств обнаруживается в различные сроки после рождения. Поданным 'I)ollu'.(195^),с(к.†.1шспным на основании наблюдений 13 авторов, 1 inn ретинобластома обнаруживается у 22,5% больных По сведениям ' Дыбом (1^{17s})_ больше всего больных наблюдается в возрасте по і года (44 и і 146 нетей).

Ретинобластома происходит из нервных элементов сетчатки. Гистологическая картина разнообразна и варьирует от полностью недифференцированных клеток до примитивных структур, напоминающих колбочки и палочки. Опухоль часто развивается многофокусно, затем переходит на другие участки и ткани глаза и

орбиту. Она может расти из внутренних слоев сетчатки (эндофитный тип), иногда развивается из наружных слоев и выглядит как часть сетчатки, может расти диффузно, замещая сетчатку опухолевой массой. Более чем в 80% ретинобластома многофокусна (множественные первичные очаги даже при поражении одного глаза). Микроскопически она напоминает нейробластому, однако в псевдорозетках клетки обычно располагаются многослойно, группируются вокруг сосудов. Могут наблюдаться и истинные розетки, очень часты митозы.

Опухоль распространяется из сетчатки на сосудистую оболочку глаза, затем на орбиту и дает гематогенные метастазы (костный мозг, кости; легкие, как правило, не поражаются). Более редкий путь распространения - в субарахноидальное пространство.

Ретинобластома представляет собой пример типичной, во многих случаях доказанной наследственной опухоли (более 40% ретинобластомы с доказанным семейно-наследственным характером происхождения).

R.Ellsworth (1969), A.Knudson (1976) считают, что наследственный характер ретинобластомы подтверждают следующие факты:

1) семейные случаи ретинобластомы имеют двусторонний характер, и наследование наблюдается у 50% потомства независимо от пола;

2) спорадические случаи билатеральной ретинобластомы также характеризуются наследованием в 50% наблюдений;

3) при односторонней спорадической ретинобластоме наследование составляет от 8 до 25%;

4) бывают случаи ретинобластом у родственников больного, хотя родители здоровы;

5) ретинобластомы имеются у всех детей здоровых родителей.

Значение наследственности при ретинобластоме признается большинством авторов. А. Reese (1951) считает, что более половины детей, родители которых страдали ретинобластомой, впоследствии оказываются пораженными этой опухолью. Первое семейное заболевание ретинобластомой описано еще в 1821 г. S.Lerche, который обнаружил опухоль у 4 из 7 детей в одной семье. Ретинобластома описана у 19 пар близнецов.

В настоящее время для объяснения наследственности ретинобластомы (как, впрочем, и других опухолей у детей) наибольшее распространение получила двухмутационная гипотеза

Knudson, объясняющая фенотипическую гетерогенность эмбриональных опухолей сочетанием двух мутаций в половых и соматических клетках. Таким образом, автор выделяет группу наследственных и ненаследственных эмбриональных опухолей. Согласно этой теории все билатеральные и часть унилатеральных опухолей относятся к наследственной группе и составляют 38% от всех опухолей данного класса. Остальные 62% возникают за счет соматических мутаций и представлены только одиночными опухолями. Автор полагает, что происходит презиготная трансмиссивная мутация, которая обеспечивает состояние риска у больного. Вторичная мутация вызывает последующую злокачественную трансформацию и множественное развитие опухоли. При спорадических же случаях мутация происходит в постзиготную фазу, поэтому риск возможен для одного глаза. Исследования по генетике ретинобластомы интенсивно развиваются (Е.Н.Сотникова, Б.М.Белкина) и представляют, несомненно, большой интерес.

Ретинобластома - злокачественное новообразование эмбрионального типа, исходящее из нервных элементов сетчатки глаза. Морфологически различают собственно ретинобластому и нейроэпителиому. Чаще встречаются опухоли смешанного строения.

Ретинобластома распространяется по зрительному нерву, прорастая в структуры головного мозга. Она метастазирует чаще всего в кости, костный мозг, регионарные лимфатические узлы, очень редко в печень.

Клиника. Как мы уже указывали, некоторые авторы полагают, что ретинобластома существует уже при рождении и что лишь от клинического течения заболевания и опыта врача зависит, в какие сроки после рождения она обнаруживается. Считая, что ретинобластома может быть обнаружена у плода (наблюдение М.Higgins), S.Peller и др. предполагают, что она возникает внутриутробно и длительное время не дает клинических проявлений, в связи с чем не диагностируется.

В развитии ретинобластомы различают четыре стадии. Уже в 1-й стадии (покоя) можно при внимательном осмотре найти характерные для этой опухоли признаки амавротического "кошачьего" глаза: позади зрачка возникает серый рефлекс. Офтальмологически при этом видны беловатые узлы опухоли в задних отделах глазного дна. Изредка в этой стадии в передней камере глаза появляется гипопион, а радужной оболочке беловатые, похожие на туберкулы узелки, которые состоят из клеток опухоли.

К сожалению, в этой стадии ретинобластома обычно просматривается. Серый или белый рефлекс можно легко заметить, если опухоль растет в макулярной области, если же на периферии сетчатки, то рефлекс обнаруживается при уже больших размерах опухоли. Во II-й стадии (глаукомы) появляются воспалительные язвления (перикорнеальная инъеция, светобоязнь, слезотечение). Развивается вторичная глаукома, откуда эта стадия и получила название; может определяться уменьшение остроты зрения. В III-й стадии (прорастания) наблюдается в разной степени экзофтальм, прорастание в мягкие ткани орбиты, разрушение стенок орбиты. В этой стадии опухоль прорастает через оптический нерв в субарахноидальное пространство. Она может разрушать придаточные пазухи. В IV-й, конечной стадии, ретинобластома дает метастазы в разные органы. Метастазы ретинобластомы могут быть обнаружены в костномозговом пунктате. Наблюдается также гепатомегалия (метастазы в печень) и поражение лимфатических узлов. Все стадии ретинобластомы может сопровождать страбизм, который вместе с лейкокорией является причиной обращения к врачу. Общее состояние ребенка с ретинобластомой редко страдает и чаще в поздних стадиях заболевания. R.EUswort (1969) отмечает возбужденность и задержку общего развития при диссеминированной ретинобластоме.



Рис. 80. Внешний вид больной 2 лет с ретинобластомой правого глаза III ст. (экзофтальм, панофтальмит).

У детей с ретинобластомой нередко (по сравнению с другими опухолями) в более позднем возрасте развиваются другие злокачественные опухоли, чаще всего остеогенная саркома. В большинстве случаев опухоль возникает на месте облучения.

По системе TNM ретинобластома классифицируется следующим образом:

<i>TNM</i>		<i>pTNM</i>	
<i>TX</i>	недостаточно данных для оценки первичной опухоли может быть установлена	степень инвазии не может быть установлена	<i>pTX</i>
<i>W</i>	первичная опухоль не обнаружена	опухоль отсутствует при гистологическом исследовании	<i>pTO</i>
<i>T7</i>	опухоль занимает 25% или меньше глазного лица		<i>pT1</i>
<i>T2</i>	опухоль занимает более 25% сетчатки, но не превышает 50%		<i>pT2</i>
<i>T3</i>	опухоль занимает 50% и/или выходит за пределы сетчатки, но располагается внутри глаза		<i>pT3</i>
<i>T3a</i>	опухоль занимает более 50% и/или имеются злокачественные клетки на стекловидном теле		<i>pT3a</i>
<i>T3b</i>	вовлечен диск зрительного нерва	прорастание опухоли зрительного нерва до решетчатой пластинки	<i>pT3b</i>
<i>T3c</i>	вовлечение передней камеры, наличие или отсутствие распространения опухоли на увеальный тракт	прорастание опухоли в переднюю камеру с распространением на сосудистую оболочку или интрасклеральная инвазия	<i>pT3c</i>
<i>I4</i>	опухоль с экстраокулярным ростом		<i>pT4</i>
<i>T4a</i>	прорастание в ретробульбарную область	опухоль расположена за решетчатой пластинкой, но не доходит до уровня резекции зрительного нерва	<i>pT4a</i>
<i>T4b</i>	прорастание в супра- и инфратенториальную область	опухоль распространяется до уровня перекреста зрительных нервов или интракраниальная инвазия	<i>pT4b</i>
<i>NX</i>	отсутствие минимальных признаков метастатического поражения лимфатических узлов		<i>pNX</i>
<i>N0</i>	нет данных о метастатическом поражении лимфоузлов		<i>pN0</i>
<i>N1</i>	имеются данные о метастатическом поражении лимфоузлов		<i>pN1</i>

Группировка по стадиям:

1а стадия T1N0M0 На стадия T3bЧОМО Ша стадия T4aN0M0
1б стадия T3N0M0 Нб стадия T3cNOMO IIIб стадия T4bN0M0
IV стадия любое TN1 M0, любое T, любое NM1

Публикуются случаи спонтанной регрессии доказанных ретинобластом (в том числе и с помощью гистологического исследования). Некоторые авторы (M. Miller, J. Zimmermann, 1962) предлагают считать детей, у которых имеется эндофтальм или атрофия глаз невыясненной этиологии, подозрительными на ретинобластому, однако S. Dollfus (1953), указывая, что спонтанная регрессия ретинобластомы встречается не чаще, чем в 1% наблюдений, рекомендует не учитывать ее при определении прогноза и тактики лечения. СДыбов (1975), подробно рассматривая вопрос о спонтанной регрессии ретинобластомы, считает, что она обуславливается прекращением кровотока в результате повреждения сосудов сетчатки. Автор указывает, что, если бы удалось вызвать этот механизм искусственным путем, то его можно было бы использовать как метод терапии в тех случаях, когда опухоль еще не проросла в окружающие ткани.

Диагностика и дифференциальная диагностика. К сожалению, и при ретинобластоме диагноз часто устанавливается в далеко зашедших стадиях заболевания. Это связано с тем, что в ранних стадиях (в стадии покоя) это заболевание может заметить только внимательный врач. Маленькую опухоль можно увидеть и тогда, когда ребенок смотрит прямо на смотрящего на него человека, лишь в тех случаях, когда опухоль растет в макулярной области. Если же опухоль растет на периферии сетчатки, то ее можно заметить (ретиальный белый или серый рефлекс), только если больной смотрит в определенном направлении.

Лейкокория - первый признак, который должен быть поводом для внимательного врачебного осмотра ребенка. Второй признак, также часто встречающийся у детей, - страбизм, связанный с поражением диска или макулы, также должен быть поводом для осмотра ребенка с целью исключения опухоли.

Обнаружению опухоли на ранних стадиях будет способствовать диспансеризация больных с ретинобластомой и членов их семей. Дети из этих семей в связи с тем, что они попадают в группу риска, должны периодически осматриваться офтальмологом. Опухоли, растущие эндофитно, может обнаружить и не офтальмолог (неоваскуляризация поверхности стекловидного тела, участки

отложения кальция в задней половине глаза). При осмотре детей из группы риска следует учитывать, что в I-й стадии ретинобластомы общее состояние ребенка не страдает, во II-й стадии могут наблюдаться явления, связанные с повышением внутриглазного давления: дети беспокойны, плачут, изредка у них снижен аппетит. При III-й стадии беспокойство усиливается, отмечается похудание, иногда бывает рвота; IV-я стадия часто сопровождается тяжелыми общими расстройствами, но обычно это уже терминальная стадия. Как мы уже указывали, общее состояние может не страдать в далеко зашедших стадиях.

Должно быть проведено исследование остроты зрения, которое понижено у многих больных с ретинобластомой. Однако следует учитывать, что в одних случаях острота зрения быстро падает, а в других - долгое время остается нормальной даже при длительном существовании ретинобластомы. К этому следует добавить, что у самых маленьких детей, рост ретинобластомы не всегда сопровождается повышением внутриглазного давления.

Офтальмоскопическое исследование в I-й стадии позволяет увидеть четкие отграниченные очаги округлой формы, белесоватого цвета, с неровной поверхностью, приподнимающиеся над уровнем сетчатки. Врач должен обратить внимание на воспалительные явления, которые обычно наблюдаются во II-й стадии заболевания. Отмечаются болезненность, цилиарная инъекция, гиперемия радужной оболочки, широкий зрачок, отек роговицы, наличие мелкой передней камеры. В этой стадии могут наблюдаться и псевдовоспалительные явления, которые выражаются не только и ш юремией глаз, но слезоточивостью, помутнениями в стекловидном

>i и in чи киюспалительные реакции (к ним относятся также Ni iwnw преципитатов, на задней стенке роговицы, узелки на рад "i ипогшон") могут приводить к ошибкам в m;ii погни г (< 11 -и .. .ц, l')7S),

Для ЦИагНОСТИКИ НрОвхОДИМО реп і топографическое исследование орбиты и соседних об шетей I [а репп енограмме могут быть обнаружены рассеянные и ИН сливающиеся тени, которые соответа нукуп областям некроза и "I ЮЖению кальциевых солей, что характерно ДЯ ретинобластомы. Кроме того, рентгенография показывает и разрушение стенок орбиты, и придаточных полостей в далеко зашедших стадиях заболевания. Это важно не только для диагностики, сколько для решения вопроса о тактике лечения.

Для диагностики с успехом используют ультразвуковую биолокацию. Эхография позволяет диагностировать ретинобластому, для которой характерна акустическая негомогенность (зубчатая эхограмма). Эхограмма позволяет отличить ретинобластому от отслойки сетчатки, гиперплазии первичного стекловидного тела. Эхография улавливает опухоли, превышающие 2 мм в диаметре. В диагностике используется также радиоизотопное исследование, однако широкого распространения этот метод не получил.

С целью исследования возможного метастазирования проводится обследование других органов. Сканография позволяет определить метастазы в печень, рентгенография - метастазы в кости. В последнее время внедряется компьютерная томография, которая позволяет в ряде случаев обнаружить прорастание ретинобластомы в мозг.

Учитывая, что ретинобластома, прорастая через зрительный нерв в субаракноидальное пространство, может выделять клетки в спинномозговую жидкость, иногда необходимо производить спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием.

D. Brown (1966), считая, что ретинобластома - опухоль нейро-эктодермального происхождения и гистологически мало отличается от нейробластомы, предложил использовать тест повышенной экскреции катехоламинов с мочой как диагностический метод и как метод для наблюдения за динамикой процесса при ретинобластоме. Оказалось, что часть больных с ретинобластомой выделяют с мочой избыточное количество ванилминдальной и говованилиновой кислот.

Дифференциальный диагноз не всегда прост. Ретинобластому следует дифференцировать от ретролентальной фиброплазии, которая наблюдается чаще у недоношенных детей (а также у детей, долго принимавших кислород в период новорожденное™). Ретробульбарная фиброплазия у доношенных детей бывает крайне редко (хотя следует помнить, что, как мы указывали, ретинобластома встречается у недоношенных детей). П. Конрад и Д. Эртл (1981) указывают, что ретинобластому часто путают с личиночным гранулематозом, особенно вторичным, вызываемым внедрением *Toxosaga cains*. Авторы отмечают, что поражение глаз обычно не связано с системными симптомами, характерными для висцеральной формы этого заболевания. При подозрении на это заболевание часто назначают исследование после разрешения процесса. REllswort (1969)

считает, что если диагноз неясен, то независимо от природы заболевания при поражении основания глаза показана энуклеация, так как глаз становится функционально бесполезным, а несвоевременная энуклеация при ретинобластоме не спасает ребенка от смерти.

Программа комплексного лечения ретинобластомы.

Схема лечения ретинобластомы в зависимости от одно- или двустороннего поражения и стадии

<i>Характеристика поражения</i>	<i>Стадия</i>	<i>Схема лечения</i>
Односторонняя ретинобластома	<i>T1 T2N0M0</i>	Дистанционная гамма-терапия (ДГТ) или электронная терапия (ЭТ): разовая очаговая доза (РОД)= 1,5-2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД)=40 Гр, одновременно химиотерапия (ХТ) по схеме: винкристин 0,05 мг/кг в/в в 1,8,15,22,29 дни + циклофосфан 15 мг/кг в/в в 1,8,15,22,29 дни; адриамицин 30 мг/м ² в 8,22 дни.
	<i>T3a,b N0M0</i>	ДГТ или ЭТ, РОД=1,5-2 Гр, СОД=50-55 Гр, ХТ одновременно в тех же дозах и режиме введения, как при T1 и T2. При отрицательной динамике - энуклеация глаза.
	<i>T3cN0M0</i>	Энуклеация глаза, послеоперационная (п/о) ДГТ или ЭТ, РОД= 1,5-2 Гр, СОД=40-50 Гр. Одновременно ХТ по той же схеме.
	<i>T4c экстра-бульбарным ростом опухоли</i>	ХТ по той же схеме. При эффекте-2-й цикл ХТ через 2 недели. При отсутствии эффекта - усиление ХТ другими препаратами (метотрексат, проспидин, блеомицин, платидиам). При получении эффекта - ДГТ РОД= 1,5-2 Гр, СОД=30 Гр. Затем энуклеация глаза или экзентерация орбиты (при наличии экстрабульбарного компонента). П/о ДГТ РОД=1,5-2 Гр до общей (включая предоперационную) СОД=50-60 Гр.
Двусторонняя ретиноб ИСТОМ Для каждого глаза стадия устанавливается отдельно	<i>77. T2 I i, i и b NOMO</i>	ДГТ или ЭТ. ДГТ с двух встречных височных полей (180°), размерами 7x7 см на диафрагме. Расстояние "исто.....к - опухоль" - 75 см. род 1,5-2 Гр, сод=4(0)-5(0) Гр (в зависимости (ч стадии) На пинанном ускорителе в режиме ЭЛЕКТРОННОГО и мучения С ОДНОГО поля на каждый I i;i it отдельности суммарно 13 Мэв. Поле на диафрагме 4x4 см, РОД и СОД те же, что и при Д1 I Одновременно ХТ теми же препаратами и в те же дозах и режиме введения, как и при односторонней ретинобластоме.
	<i>T3св одном из поражен- ных глаз NOMO</i>	Энуклеация наиболее пораженного глаза. ДГТ оставшегося глаза и орбиты удаленного и ХТ одновременно и по той же схеме, как при двусторонних ретинобластомах без операции.

Ретинобластому нередко приходится дифференцировать от различных воспалительных заболеваний (хориоидиты метастатического характера, экссудативный ринит). В редких случаях проводят дифференциальную диагностику и с туберкулезом. Обычно анамнез, клиническая картина, офтальмологическое исследование позволяют разрешить диагностические сомнения.

При проведении адьювантной химиотерапии проводят вышеуказанные курсы химиотерапии. Интервал между курсами составляет 4 недели в первые 6 месяцев, в последующие 6 мес. - 6-8 недель и до 12 недель в третьем полугодии. Длительность лечения 1,5 года.

Осуществление программного комплексного лечения детей, больных ретинобластомой, позволило в последние годы существенно улучшить результаты лечения. Так, при I стадии двухлетняя продолжительность жизни достигает 100%, при II-III стадиях - 80-90%. Всем детям, которым проводилось органосохранное лечение, удалось сохранить зрение при нецентральной локализации опухолевого очага.

При ретинобластоме особо встает вопрос о медико-генетической консультации. Доказанная во многих случаях генетическая обусловленность заболевания побуждает многих родителей обращаться за медико-генетической консультацией к врачу. Выздоровевшие от ретинобластомы (а их становится все больше) обращаются также за советом к врачу: можно ли им иметь ребенка? Вопрос этот, как всегда при медико-генетическом консультировании, решается индивидуально. Следует, однако, помнить, что, если в семье есть 2 больных и больше, то, по-видимому, один из родителей является носителем порочного гена, и в этих случаях можно ожидать, что в среднем 50% детей этой семьи будут поражены ретинобластомой (С.Дыбов, 1975). Вплотную с этим встает вопрос и о динамическом наблюдении за детьми из семей, подозрительных на наследственную ретинобластому. Такое наблюдение необходимо для своевременного выявления этих больных, а следовательно, и для успешного лечения.

Глава двадцать первая. ОПУХОЛИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Опухоли половых органов у детей младшего возраста встречаются не так редко, как считалось раньше. Наиболее часто бывают опухоли яичек, затем яичников, реже - влагалища, еще реже - предстательной железы. Опухоли матки описаны как казуистика.

ОПУХОЛИ ЯИЧЕК

На основании многочисленных сообщений об опухолях яичек у детей следует предположить, что частота опухолей яичка среди всех злокачественных опухолей у детей составляет около 3,5%. По нашим данным (Т.Л.Зухубая, 1980), опухоли яичка составляют 2,5% от числа всех детей с опухолями, исключая гемобластозы. При этом следует указать, что более чем в половине наблюдений (36 из 67 детей с опухолями яичек) опухоль встречается у детей моложе 3 лет и более чем у 16% детей в возрасте до 1 года (11 из 67 детей с опухолями яичек).

Некоторые вопросы эпидемиологии и этиологии опухолей яичек у детей приводились нами ранее (Т.Л.Зухубая, 1980; Л.А.Дурнов, 1981). Эпидемическая обстановка развития опухолей яичка у детей, некоторые этиологические моменты только начинают изучаться. Так, J. Fraumeni (1972) сообщила о том, что за последние годы увеличилось число опухолей яичек у детей в США и других странах. При изучении историй болезни 70 детей, умерших от икжачественных опухолей яичек, автор установила, что у 4 из них одновременно с опухолью имелся крипторхизм, у 10 - паховые грыжи на стороне новообразования, в том числе у 2 - двусторонние; у 2 БОЛЬНЫХ НИ стороне поражения обнаружено удвоение мочеточников J 1 ДИСТОПИЯ почки и почечных артерий и у 1 - принсальная ПИГОПШ ИЯ И пороки многих других органов. Автор отмечает существенное превышение врожденных аномалий мочеполового тракта j аетей с опухолями.яичек (в 6%) по сравнению с детьми, у КОЮРЬХ бы ИИ обнаружены другие опухоли. Кровотечение во II и III семестрах беременности наблюдалось у 4

женщин, включая 2 с множественными анатомическими нарушениями. Две матери получали гормональное лечение. Кроме того, в группе умерших детей у одного отмечена пигментная ксеродерма, у другого - гемофилия. Sakashita и соавт. (1980) сообщают, что из 25 больных детей (у 20 из которых были опухоли желточного мешка и у 5 - тератомы яичка) с опухолями яичка сопутствующие врожденные аномалии были у 4(16%). У 3 больных с опухолью желточного мешка были соответственно ретро-кавальный мочеточник, дивертикул заднебоковой стенки мочевого пузыря и синдром Дауна и у одного больного в возрасте 7 месяцев с тератомой яичка - врожденная паховая грыжа.

Имеются единичные сообщения о сочетании опухоли яичка с другими опухолями. Так, Л.И.Снешко и соавт. (1964) сообщают о ребенке 1 года 11 месяцев, у которого, кроме эмбриональной карциномы неопустившегося яичка, была опухоль Вильмса. J.Vermiglio (1970) указывает на морфологическое сходство гистологической картины нефробластомы и эмбрионального рака яичка и предполагает, что обе эти опухоли происходят из мезодермальных эмбриональных зачатков.

М.Boerkowski и соавт. (1967) отмечают, что некоторые опухоли яичка у детей связаны с хромосомными нарушениями. По данным М.Ф.Трапезниковой (1965), СЯДолецкого и соавт. (1970), травма мошонки приводит к возникновению опухолей яичек в 17-20%: мы полагаем, что травма играет здесь другую роль, являясь поводом для детального обследования яичка, что позволяет обнаружить опухоль, имевшуюся уже до травмы.

Не исключается роль эндокринной системы в происхождении злокачественных опухолей яичек. J.Vivero и соавт. (1972), D.Hamasaki с соавт. (1977) указывают на нарушение баланса гормонов у детей со злокачественными опухолями яичек. М.Ф.Трапезникова (1965) сообщила о ребенке 9 лет, которому на вид было не менее 18 лет и у которого при удалении пораженного яичка была диагностирована разновидность андробластомы. Однако при осмотре через полгода после операции уменьшения симптомов созревания не отмечено, в связи с чем высказано предположение о роли исходного нарушения гормонального фона в развитии опухоли. В подобном же случае сообщает W.Weicker (1965), наблюдавший ребенка 3,5 лет с опухолью яичка (гистологический диагноз: опухоль из клеток Лейдига), у которого были выражены вторичные половые признаки. Суточное содержание 17-КС в моче составляло 20-30 мг, 17-ОКС - 10-15 мг.

В наших наблюдениях у 3 детей с опухолями яичка была паховая грыжа, у 2 - гипоспадия и порок развития ребра, у 2 - водянка яичка с противоположной стороны. Каких-либо серьезных нарушений в течении беременности у матерей этих детей не отмечено; однако многие указывали на частые простудные заболевания, одна перенесла операцию по поводу рака молочной железы, у 2 была мастопатия, у 1 - миома матки.

Злокачественное перерождение яичка у маленьких детей при крипторхизме является казуистикой (R.Williams, 1968). R.Johnson и соавт. (1976) установили, что у детей моложе 5 лет, страдающих крипторхизмом, гистологическое строение яичка такое же, как и нормального, и лишь после этого срока в неопустившемся яичке развивается атрофический процесс, который нередко приводит к возникновению злокачественной опухоли. Dow и соавт. (1967) обработали данные 2100 наблюдений опухолей яичек, из которых 73 (3%) они связали с неполным опущением яичка. В 14 из 73 случаев яичко было опущено оперативным путем еще до того, как появилась опухоль, а к моменту операции все 14 больных достигли 6-летнего возраста.

Большинство авторов рекомендуют производить операцию низведения яичка в возрасте до 6 лет. Поданным J.Charug, R.Wolgin (1957), атрофия яичка и дисгенез начинают развиваться в 10-летнем возрасте, а по сведениям M.Altman, J.Malament (1967) - у детей моложе 7 лет. A.Melicow (1940) также рекомендует проводить орхипексию в возрасте 5-7 лет с предварительной биопсией яичка. При обнаружении атрофии яичка и наличии другого полноценного яичка рекомендуется проводить орхиэктомию.

Однако D.Perry, S.Servadio (1980) считают, что в эктопированных яичках опухоль возникает в 14 раз чаще, несмотря на Про» шедеипую орхипексию. Возникновение опухолей у детей в ЭКТОПИРОВАННЫХ ЯИЧКАХ ОПИСЫВАЮТ и другие авторы. R.Yoang и соавт. (1970) описали 2 мальчиков, у которых опухоль возникла в эктопированных яичках. Описаны также случаи опухолей самостоятельно, но в поздние сроки опустившегося в мошонку яичка у детей (D.Hope-Stone et al., 1963; S.Collins, 1964; B.Johnson et al., 1968; S.Mirison, 1976).

Какой-либо достоверной зависимости частоты опухолей яичек от географических условий не отмечается, однако имеется сообщение S.Prafar, MiAgarwal (1969) о том, что частота опухолей яичек в Индии (в том числе и у детей) выше, чем в Европе. I.Dutt, R.KuffV

(1973) приводят данные о том, что в Японии опухоли яичка у детей встречаются значительно чаще, чем в Европе - у 74 (15%) из 464 больных.

М. Jchiro, S. Tsuei (1969) наблюдали 4 детей с опухолью яичек в возрасте 1-3 лет в Малайе; все дети принадлежали к желтой расе. Авторы высказывают мысль о том, что причиной возникновения опухолей яичка может быть какой-то генетический дефект.

И.Ф. Юнда (1971), G. Kaufman, P. Bruce (1963) отмечали у детей с опухолями яичек в анамнезе орхит после перенесенного эпидемического паротита и как следствие его - гипоплазию яичка. В связи с этим Е.Б. Мариенбах (1975) считает необходимым наблюдать больных с гипоплазией и атрофией яичка, и если поражено только одно, производить орхиэктомию после завершения периода полового созревания. Нам такая рекомендация кажется сомнительной.

Опухоли яичек, наблюдаемые у детей старшего возраста, протекают злокачественнее, чем у детей раннего возраста. Более благоприятное и в целом более доброкачественное течение опухолей яичек у детей раннего возраста по сравнению с детьми более старших возрастов и взрослыми больными не в последнюю очередь связано с тем, что в раннем детстве чаще бывают опухоли эмбрионального типа. Так, у детей в возрасте до 1 года семинома является казуистикой. В наших наблюдениях из 67 детей с опухолью яичка было 11 в возрасте до 1 года (эмбриональный рак инфантильного типа - у 8, зрелая тератома - у 2, злокачественная опухоль гонадной стромы - у 1).

Т.Л. Зухубая (1979) показал, что в детском возрасте встречаются самые разнообразные новообразования яичка, однако соотношение между ними совсем иные, чем у взрослых.

Микроскопически эмбриональная карцинома инфантильного типа представляет собой округлое образование мягкой консистенции, оттесняющее ткань яичка к одному из полюсов. На разрезе ткань серовато-желтого цвета с мелкими кистами, очагами кровоизлияния и некроза. При гистологическом исследовании эмбриональная карцинома представлена железисто-петлистыми разрастаниями, солидными полями из кубических или цилиндрических клеток. Часто клетки складываются в ацинарные, папиллярные структуры, образуют анастомозирующие трабекулы, выстилают мелкие кисты; Местами в опухоли выявлялась мелкопетлистая сеть, образованная более вытянутыми клетками,

напоминающими мезенхимные элементы. Цитоплазма опухолевых клеток, как правило, обильна, почти всегда вакуолизирована, иногда совершенно прозрачна. Ядро в клетках, выстилающих мелкие кисты, оттеснено к оболочке и выступает в просвет, напоминая структуры типа "шляпок забитого гвоздя", обнаруживаемых в мезонефроидной аденокарциноме яичников. В опухолях часто определяются клубочкоподобные структуры, содержащие одиночный сосуд, выстланный кубическими клетками. Встречаются также эмбриональные тельца, напоминающие зародыш на ранних стадиях развития. Строма, как правило, рыхлая, иногда определяются узкие фиброзные прослойки со скоплением клеток типа примитивной мезенхимы.

Таблица 16.

Гистологический вид опухоли яичек и возраст
больных детей

Гистологический вид опухоли	Возраст в годах						Всего
	до 1	1-3	3-6	6-9	9-12	12-15	
Семинона	-	-	-	1	-	2	3
Эмбриональный рак инфантильного типа	8	15	3	-	-	3	29
Зрелая тератома	2	3	2	-	-	-	7
Тератокарцинома	-	3	1	1	1	2	8
Лейдигома	-	1	--'	-	1	-	2
Злокачественная опухоль гонадной стромы	1	-	-	~	2	1	4
Эмбриональная раб домиосаркома	1	4			2	1	10
Леймиосаркома		-			2	-	2
Нейрофиброма	-	-		-	1	1	2
Всего	11	25	10	2	9	10	67

К сожалению, опухоли яичек у детей часто точно не диагностируются при морфологическом исследовании. Встречается также много названий для одной и той же опухоли, что затрудняет сопоставление результатов лечения. Так, эмбриональная карцинома в литературе описывается как эмбриональный рак, эмбриома злокачественная, тератокарцинома, тератобластома и т.д.

Клиника. Опухоли яичка возникают в самом раннем детстве. Чаще они обнаруживаются уже при рождении ребенка или на первом году жизни (P.Abel, M.Holtz, 1963). Ю.В.Гулькевич и Б.М.Минькович (1968), описывая больного с врожденной эмбриональной карциномой, сообщили, что в литературе имеются данные еще о 15 таких больных. S.Frans(1960) описал веретенноклеточную саркому яичка у мертворожденного. A.Palmieri, J.Var Banti-Silva (1976) приводят обзор 235 случаев опухоли яичек у детей: у 50% детей они обнаружены при рождении, у 25% - на 1-м году жизни и у 20% после 1-го и 2-го года жизни.

Учитывая анамнез наших больных, оценивая ретроспективно истории болезни, мы можем утверждать, что, по крайней мере, у 80% больных опухоль, по-видимому, существовала уже при рождении.

Поражение при первичных опухолях яичка всегда одностороннее. Первым симптомом опухоли как при злокачественном, так и при доброкачественном процессе является увеличение яичка. У детей младшего возраста опухоль крайне редко достигает больших размеров, так как увеличение органа, как правило, обнаруживают родители. Обычно опухоль принимают за водянку яичка. К тому времени, когда ребенок попадает к онкологу, опухоль представляет образование, в котором яичко иногда не определяется. Обычно опухоль растет медленно, иногда в течение нескольких месяцев (а при доброкачественном характере и лет). Она может сопровождаться водянкой яичка и семенного канатика.

Злокачественные опухоли у детей моложе 1 года редко вызывают генерализацию процесса, клиническое течение их относительно благоприятное, общие симптомы обычно выражены незначительно.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагностика опухолей яичка у детей при онкологической настороженности не сложна. Необходимо учитывать анамнез: нарушение общего состояния, если к тому нет видимых причин, а имеется лишь увеличение яичка, должно настораживать врача. Практически чаще

всего врачу при увеличении яичка у ребенка приходится проводить дифференциальный диагноз между водянкой яичка и опухолью. Большим подспорьем при этом является просвечивание опухоли в проходящем свете: при водянке яичка виден розовый свет, в нижней части мошонки при надавливании пальцами видно синеватое подсвечивание. Опухоль яичка при просвечивании непрозрачная (как и грыжа). Следует помнить, что при перкуссии звук над опухолью тупой, а при грыже - тимпанический. При крике и плаче ребенка опухоль и водянка яичка, в отличие от грыжи, не напрягаются.

При подозрении на опухоль яичка всем детям до оперативного вмешательства показана диагностическая пункция с последующим цитологическим исследованием.

Для диагностики некоторых опухолей яичка и наблюдения в динамике за процессом и эффективностью проведенного лечения в последние годы применяется реакция Абелева-Татарина. Она бывает положительной при эмбриональном раке и при злокачественных тератомах. Проведение этой реакции после оперативного вмешательства и при динамическом наблюдении позволяет оценить эффект лечения и установить появление рецидивов и метастазов.

Иногда для установления диагноза выполняют пробную операцию (в отличие от цитологического исследования, которое проводится тонкой иглой) со срочным гистологическим исследованием. Но к этому способу прибегают лишь в тех случаях, когда при использовании всех других методов исследования поставить диагноз не удается.

Дифференциальный диагноз опухолей яичка у детей **ЦОСПОЧНО** многообразен, так как у маленьких детей особенно много вболоевний, при **КОТОРШ** может встретиться увеличение яичка. К ним относятся врожденная водянка яичка, мекониевый перитонит в области оболочка влагалища яичка, врожденный инфаркт яичка, врожденное перекручивание яичка

Врожденная водянка яичка нередко наблюдается в первые 3 месяца жизни ребенка. Заболевание обычно не представляет трудностей для распознавания и проходит самостоятельно, иногда приходится прибегать к диафаноскопии: крайне редко отсасывают жидкость.

Дифференциальный диагноз с мскониевым перитонитом проводят в тех случаях, когда меконий у плода при незарощении

вагинального отростка вызывает выраженное набухание мошонки с пурпурным окрашиванием кожи в этой области, диагноз обычно несложен, так как мекониевый перитонит сопровождается непроходимостью кишечника.

Инфаркт яичка характеризуется увеличением и уплотнением органа, что связано, по-видимому, с тромбозом вен семенного канатика. При значительном поражении для установления диагноза приходится прибегать к пункции или биопсии яичка (нередко при этом заболевании яичко удаляют).

Врожденный перекрут яичка обнаруживается чаще в первые недели жизни и представляет собой вторичную геморрагическую водянку с очагами уплотнения. Как правило, при этой патологии производят операцию, нередко орхиэктомию, во время которой и устанавливают диагноз.

Следует помнить о возможности поражения яичек у детей при лейкозе. Обычно дифференциальный диагноз нетруден, так как поражение, как правило, бывает двусторонним и имеются признаки основного заболевания (специфические изменения со стороны крови, костного мозга, лимфатических узлов, костей).

Лечение. У новорожденных и детей моложе 1 года лечение опухоли яичка имеет свои особенности.

Основным видом терапии опухолей яичка у детей является хирургический - орхиэктомию с высокой перевязкой семенного канатика. Учитывая, что у маленьких детей из злокачественных опухолей практически встречается лишь эмбриональная карцинома, влечении можно обойтись лишь хирургическим вмешательством. Основанием для этого могут служить наблюдения различных авторов. Gangai (1968) наблюдал 11 детей с эмбриональной карциномой, у которых была произведена орхиэктомию с иссечением забрюшинных лимфатических узлов. Все узлы оказались непораженными. M-Exelby (1980) в большом обзоре литературы, посвященном опухолям яичка у детей, указывает, что при эмбриональных аденокарциномах, встречающихся в раннем детском возрасте, достаточно одной орхиэктомию. Из 30 больных 18 уже прожили долгие годы, причем 17 из них произведена только орхиэктомию и одному - облучение с химиотерапией после удаления местной рецидивной опухоли. Эти данные подтверждают и наши сведения. При проведении только оперативного вмешательства 26 детям с опухолями яичек живы 8 человек. Все эти дети были в возрасте до 1 года. В наших наблюдениях 8 из 9 детей

со злокачественными опухолями яичек в возрасте до 1 года живы.

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Опухоли яичников у новорожденных и детей моложе 1 года встречаются редко. Судя по сообщениям в литературе, они составляют не более 7% всех опухолей яичников у детей. К настоящему времени опубликовано около 17 сообщений о злокачественных опухолях яичников у девочек. Намного больше сообщений о доброкачественных поражениях яичника у детей моложе 1 года, в основном о кистозных опухолях яичника. Следует указать, что нередко клиницисты под истинными кистами описывают ретенционные кисты яичников.

Кистозные ретенционные образования у новорожденных описаны различными авторами. F.Stange, S.Dittmann (1957) находили в яичниках некоторых новорожденных и маленьких девочек, рожденных от матерей, страдавших поздними токсикозами беременности, изменения, в частности множественные кисты фолликулов. И.И.Богоров (1960) нередко наблюдал такие кистозно измененные яичники у новорожденных девочек, что обнаруживалось на вскрытии. Он приводит данные А. А.Куликовской (1949), которая описывает ретенционные кисты, обнаруженные на вскрытиях у девочек, родившихся от матерей, страдавших гестозами. Он же сообщает о кисте, обнаруженной у плода с перекрученной и некротизированной ножкой. Считается, что происхождение ретенционных кист яичника связано с высоким титром хориального гонадотропина, наблюдаемого при поздних токсикозах беременности.

М.М.Басс, Д.Ф.Глузман (1967) сообщили о круглоклеточной саркоме яичника, которая была распознана при гистологическом исследовании у девочки 8 месяцев. Единичные сообщения имеются у некоторых зарубежных авторов. Как это согласовать с тем фактом, что опухоли яичников у девочек моложе 15 лет не столь редки, и, по данным многих авторов, среди них встречается большой процент злокачественных новообразований? П.Конрад и Д.Эртл (1981) указывают, что у детей моложе 9 лет опухоли яичников зародышевого происхождения встречаются нередко и в 81% случаев являются злокачественными. Злокачественность снижается по мере увеличения возраста и у детей старше 9 лет злокачественны около 50% всех опухолей (W.Norris, J.Jensen, 1972). По-видимому, это можно связать с тем фактом, что в раннем детском возрасте опухоли

яичников плохо диагностируются. В начале своего развития они незначительны по размерам, редко дают выраженные клинические признаки, на которые могли бы обратить внимание клиницисты. Достигая больших размеров по мере взросления ребенка, их обнаруживают при осмотре и пальпации живота. Как указывает М.Дарт (1960), опухоли яичников у детей чаще всего встречаются в возрасте от 0 до 3 лет и от ДО до 12 лет.



Р и с . 81. Внешний вид больной 5 лет с гормонально-активной (гранулезоклеточной) опухолью яичников. Выражены преждевременные вторичные половые признаки.

То, что это так, подтверждает ретроспективное изучение анамнеза некоторых детей, у которых в возрасте 3 лет и старше диагностирована опухоль яичника. И.И.Богоров (1960), сообщая, что в редких случаях у плодов могут возникать кистозные опухоли яичников, приводит наблюдение за 7-летней девочкой, у которой мать случайно нащупала в нижней части живота подвижное безболезненное тело, заметно увеличивающееся по мере роста ребенка. Только в возрасте 7 лет (а впервые мать обнаружила опухоль вскоре после рождения), когда опухоль достигла больших

размеров, появились боли. Девочка была оперирована. При операции обнаружена врожденная двусторонняя псевдомукозная опухоль яичника.

Перекручивание ножки яичника у детей раннего возраста описано как казуистика (описано 3 наблюдения), а у детей более старшего возраста перекут маточной трубы нередко является поводом для обнаружения опухоли яичника. Перекут ножки кисты у девочек старшего возраста встречается чаще, чем у взрослых женщин, в связи стопографо-анатомическими особенностями.

Опухоль яичника, как доброкачественная, так и злокачественная, у маленьких детей (и у детей более старшего возраста) обычно является случайной находкой или обнаруживается во время операции по поводу перекута маточной трубы. Мы наблюдали девочек, у которых мать случайно обнаружила эту опухоль во время купания. Во всех наших наблюдениях опухоль яичника была обнаружена только тогда, когда она достигла уже значительных размеров и обычно не требовала специальных методов пальпации, а определялась иногда по деформации нижней части живота. При диагностике следует помнить, что опухоли яичника у детей могут определяться в любой точке брюшной полости, так как они чрезвычайно подвижны (ребенок должен быть обследован в положении лежа и стоя). Из диагностических исследований, кроме общеклинических методов исследования, необходимо проведение реакции на альфа-фетопротеин, внутривенной урографии (для исключения нефробластомы) обзорного снимка брюшной полости.

Для оценки стадий заболевания при опухолях яичников предложена упрощенная схема (П. Конрад, Д.Эртл, 1981):

Группа I - опухоль ограничивается одним яичником; мазки изво брюшины опухолевых клеток не содержат.

Группа II i ч [ухоль поражает один яичник и парааортальные i ЙС у iны той же стороны; двустороннее первичное поражение яичников бе i распространения в малый таз; могут быть поражены И парааортальные лимфатические узлы; мазки смывов брюшины опухолевых КлетОХ не содержат.

Группа III ОПУХОЛЬПоражае] малый таз, мезентериальные и парааортальные лимфатические \ ПЫ, стенку живота, брюшину, диафрагму, печень или дру| ие ннтраперитонеальные органы.

Группа IV- наличие отдаленных метастазов.

Ввиду малочисленности наблюдений опухолей яичников у девочек моложе 1 года специальные методы лечения именно в

этом возрасте не разработаны. Следует проводить лечение, используемое обычно у девочек старшего возраста.

Лечение доброкачественных кист яичника оперативное и максимально щадящее (особенно при двусторонних поражениях). Удаленная опухоль должна быть тщательно гистологически исследована по многим срезам для исключения возможного злокачественного характера.

Лечение злокачественных опухолей (незрелых тератом и др.) комплексное. У девочек не следует проводить расширенных оперативных вмешательств, которые обычно применяются у женщин. Ограничиваются односторонней сальпингоофорэктомией, удалением большого сальника. В послеоперационном периоде, после установления окончательного гистологического диагноза, проводят лекарственное лечение. С этой целью используют циклофосфан, винкристин, актиномицин D, проспидин.

Дисгерминома яичника требует пристального внимания. Эта опухоль описана и у плодов (И.И. Богоров, 1960). К лекарственному лечению добавляется лучевое. При этом мы во время оперативного вмешательства проводим фиксацию оставшегося яичника и отмечаем его металлической клипсой для того, чтобы он мог быть защищен при облучении впоследствии.

Наш опыт лечения опухолей яичников у детей старшего возраста учит, что нет необходимости в проведении калечащих операций типа Вертгейма. Они не улучшают результата лечения, крайне плохо переносятся девочками, а в случаях редкого выздоровления приводят к инвалидности.

ОПУХОЛИ ВЛАГАЛИЩА

Когда мы говорим об опухолях влагалища у девочек, то речь идет о рабдомиосаркоме влагалища. Эта опухоль встречается не часто, но главным образом у детей раннего возраста и новорожденных.

Рабдомиосаркома влагалища преимущественно наблюдается у новорожденных детей 1-2-го года жизни и редко у детей старшего возраста. К настоящему времени опубликовано более 150 наблюдений сарком влагалища у девочек. Рабдомиосаркома влагалища встречается под различными названиями, наиболее частые из них: гроздевидная саркома, ботриоидная саркома. Это название связано с тем, что для рабдомиосаркомы влагалища характерен гроздевидный рост в просвет влагалища. В выделенных

трех морфологических типах рабдомиосаркомы (эмбриональный, альвеолярный и плеоморфный) рабдомиосаркома влагалища относится к эмбриональному типу (она известна в литературе как эмбриональная саркома влагалища), хотя нередко описывается как саркома 4-го типа. Это связано, по-видимому, с тем, что гроздевидная саркома влагалища имеет некоторые отличительные черты - гроздевидное образование, построенное из многочисленных отечных полиплоидных зон, каждая из которых имеет центральную бесклеточную область (П.Конрад, Д.Эртл, 1981).

Микроскопически эмбриональный тип рабдомиосаркомы (рабдопоэтический тип по Массону) построен из плотно или рыхло расположенных клеток с биполярными отростками и мышечных волокон с продольной или очень редко с поперечной исчерченностью. Ботриоидные саркомы, являясь вариантом эмбриональной саркомы, отличаются мультицентрическим ростом. В наших наблюдениях (совместно с М.А.Израильской) эмбриональные рабдомиосаркомы были представлены рыхлой тканью типа эмбриональной мезенхимы с большим количеством фибробластов и капилляров, среди которых располагались группы крупных или вытянутых клеток с полигональными ядрами и широкой, ярко эозинофильной, нередко вакуолизированной цитоплазмой, не содержащей поперечной исчерченности.

При осмотре эти опухоли имели вид нескольких гроздевидных полипов с широким основанием. У них была мягкая консистенция, на разрезе - студенисто-стекловидная блестящая масса. Как отмечают М.М.Басс, Д.Ф.Глузман (1967), поверхность рабдомио саркомы влагалища покрыта слоем нормального плоскоклеточного эпителия, что часто может скрывать злокачественную природу опухоли.

Поражается обычно передняя стенка влагалища, гораздо реже - другие ее части; влагалищная часть матки.

Клиническая картина весьма наглядна. У новорожденной или маленькой девочки во влагалище возникает сначала небольшая полусферическая опухоль, позднее становящаяся округлой, причем намечается широкое основание. Консистенция опухоли мягкая, тестоватая. Общее состояние ребенка в начале развития гроздевидной саркомы не страдает. S.Duncan, T.Fahmi (1953) утверждают, что специфическим для этой опухоли, несмотря на ее высокую злокачественность, является клинически доброкачественное течение в ранних стадиях. Так как в этих стадиях опухоль выглядит

как полип (она покрыта, как мы уже указывали, слоем нормального эпителия), то ее принимают за обычный полип. К сожалению, так как девочки, особенно маленькие, редко осматриваются гинекологом (а педиатр, как правило, не осматривает половые органы), в этой стадии обнаружение рабдомиосаркомы чрезвычайно редко.

В дальнейшем опухоль достаточно быстро растет, появляются все новые полипы, и в запущенном состоянии новообразование выглядит как гроздь винограда. К сожалению, именно тогда, когда опухоль достигает достаточно больших размеров и выпадает из влагалища, новообразование диагностируется впервые. Между тем, в клинической картине имеются некоторые признаки, которые должны привлечь внимание врача. Это прежде всего выделение из влагалища; когда еще опухоль не выпала из влагалища, они имеют кровянистый характер, может быть кровотечение, гноетечение. В ряде случаев при инфильтрации стенки мочевого пузыря могут наблюдаться расстройства мочеиспускания. Описаны случаи механической обтурации - такой же, как и *при* рабдомиосаркоме мочевого пузыря.

Бурно растущая рабдомиосаркома прорастает мочевой пузырь, параметрий и вызывает различные болезненные явления. В запущенных случаях опухоль не только заполняет все влагалище, но и прорастает в прямую кишку и матку. В процессе роста она может нагнаиваться, распадаться, инфицироваться. В выделениях из влагалища кровянистого цвета появляются неправильной формы небольшие кисты, напоминающие виноградные гроздья. Нагноение и инфицирование рабдомиосаркомы могут быть и при небольших размерах опухоли, и тогда из влагалища появляются гнойные, иногда кровянистые выделения. При этом могут быть явления цистита.

При развернутой картине опухоли начинают появляться и общие признаки опухолевого процесса. Отмечается повышение температуры до высоких цифр (иногда температура может быть и при раннем нагноении опухоли), постепенно появляется и нарастает интоксикация. Отмечается анемия, увеличивается СОЭ. При развитии заболевания отмечается бледность кожных покровов, которая усугубляется анемией, вызванной интоксикацией и потерей крови при выделении из влагалища.

Метастазирует опухоль редко, хотя описаны отдаленные метастазы у 2-месячной девочки (E. Potter, 1961).

Р и с . 82. Эмбриональная рабдомиосаркома влагалища.

Диагностика рабдосаркомы влагалища не представляет особых трудностей. При обнаружении полипа во влагалище во всех случаях следует относиться к нему как к злокачественной опухоли и только после тщательного гистологического исследования можно изменить диагноз. Мы считаем, что в родильном доме важно обязательное проведение не только ректального исследования для исключения пресакральной тератомы, но и гинекологического осмотра девочек (новорожденных и грудных), ибо при лечении рабдомиосаркомы на ранних этапах можно добиться обнадеживающих результатов.

С целью осмотра наружных половых органов у девочек осторожно с помощью марлевого или ватного тампона, зажатого большим и указательным пальцем обеих рук, раздвигают половые губы. Таким способом может быть осмотрено преддверие влагалища. Препятствием к дальнейшему осмотру является девственная плева. Чтобы не нарушить ее и в то же время осмотреть влагалище и шейку матки, применяют сухой смотровой уретроскоп (типа уретроскопа Валентина). После того, как девочке будет придано положение на спине с приведенными к животу ногами, во влагалище медленно и осторожно вводят уретроскоп, который в этом случае выполняет роль вагиноскопа. Перед этим дезинфицируют наружные половые органы.

Разумеется, проводят и общеклиническое обследование, помогающее оценить общее состояние ребенка, исключить поражение других органов.

Лечение рабдомиосаркомы влагалища претерпело много этапов. Первоначально производились радикальные калечащие операции. Производилось удаление матки с придатками и стенкой влагалища, операции типа Вертгейма.

F.Shakman (1950) приводит описание операции у маленькой девочки, у которой он пересадил оба мочеточника в толстую кишку, затем через месяц произвел перинеальную резекцию вульвы, влагалища, матки, мочевого пузыря и части правой лонной кости. Больная прослежена в течение 4 лет.

Однако случаев выздоровления при таких методах лечения описано мало (Т.Daniel et al., 1959; Н.Dargeon, 1960). Не принесло успеха и добавление к оперативному вмешательству лучевой терапии (S.Duncan, I.Fahmy, 1953).

Сообщения об обнадеживающих результатах лечения рабдомиосаркомы влагалища стали появляться при внедрении комплексного лечения (П.Конрад, Д.Эртл, 1981). Сообщения о том, что можно получить хороший результат при относительно консервативном лечении рабдомиосаркомы влагалища, как казуистика встречались и ранее. Так, М.Reisach (1930) описал 2-летнюю девочку с гроздевидной саркомой влагалища, у которой он удалил опухоль и дважды применил аппликации радия. Девочка в течение 3 лет была здоровой.

Достижения Педиатрической онкологии последних лет позволили изменить тактику терапии рабдомиосарком влагалища. В настоящее время она обычно проводится следующим образом. Производят иссечение опухоли без повреждения соседних органов (мочевого пузыря, прямой кишки). Мы используем с этой целью электроэксцизию. В послеоперационном периоде (а при распространенном процессе и в предоперационном) Проводят лучевую терапию. Доза достигает 7000 рад (W.Sutow et al., 1970; М.Chavimi et al., 1975). Мы предпочитаем дозы от 30 Гр до 50 Гр. В послеоперационном периоде применяют лекарственную терапию. С этой целью мы используем актиномицин D в сочетании с циклофосфаном. О хороших результатах при сочетании хирургического и лучевого методов с химиотерапией винкристином, актиномицином D и циклофосфаном сообщили S.Неуп и соавт.

(1974), D.Kumar и соавт. (1976). К этой схеме некоторые авторы добавляли адриамицин (I.Ghavimi, 1975).

Для предотвращения лучевой кастрации мы предложили перед облучением проводить лапаротомию с целью фиксации и перемещения яичников, которые мы метим металлическими клипсами. К этому нас привел печальный опыт, когда у девочки, которую мы оперировали в раннем детстве по поводу рабдомиосаркомы влагалища и подвергли облучению, в 15-летнем возрасте были обнаружены явления кастрации.

Описанная схема лечения позволила добиться обнадеживающих результатов у категории больных, которых раньше признавали безнадежными. Из 5 наших больных, которых мы наблюдали с рабдомиосаркомой влагалища, 4 выздоровели и в настоящее время практически здоровы.

В последние годы больным с рабдомиосаркомами, локализующимся в области мочеполовой сферы, химиотерапия проводится по схеме, разработанной для III клинической группы независимо от стадии заболевания с целью снижения риска местного рецидивирования и для повышения возможности органосохраняющих операций (см. главу XIX - Опухоли мягких тканей).

Глава двадцать вторая. ТЕРАТОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Чтобы проследить развитие тератобластомы, нельзя обойтись без рассмотрения и тератом. Тератомы новорожденных нередко построены из незрелых тканей (их называют эмбриональными тератомами, тератоидами и даже тератобластомами) и трудно отличимы от злокачественных опухолей. В связи с этим некоторые исследователи (А.П.Авцын 1961; Б.М.Минькович, Ю.В.Гулькевич 1962; Н.М.Essbach, 1961 и др.) считают, что присутствие незрелых тканей в тератоме новорожденных является показателем злокачественности. Вместе с тем (и это расценивается как одна из особенностей опухолей у детей) тератомы ведут себя клинически как доброкачественные опухоли, в очень редких случаях давая метастазы.

При изучении нашего клинического материала А.М.Меликов (1976) пришел к выводу, что тератоидные опухоли составляют 5,9% от всех опухолей у детей, а у новорожденных и грудных детей они обнаруживаются в 22,4% наблюдений. Анализируя опухоли у детей в возрасте до 1 года, А.В.Ясонов (1977) за период с 1966 по 1976 г.г. отметил тератобластомы у 13 детей, что составило 28,8% среди общего числа злокачественных новообразований у детей этого возраста,

Конечно, приведенные сведения не отражают подлинного удельного веса тератоидных опухолей в структуре опухолей в детском возрасте. Это связано с тем, что локализация тератоидных опухолей чрезвычайно разнообразна (они не встречаются, пожалуй, лишь на конечностях и не всегда учитываются). Более точно указывается число крестцовокопчиковых тератом: считается, что они встречаются в 1 случае на 24000-36000 родов. Но, возможно, и это число занижено, так как мы убеждались, что ряд малых по размеру тератом не диагностируется.

Происхождение тератом с давних пор занимало ученых. Было предложено много гипотез, которые так или иначе освящали патогенез этого новообразования. Все эти гипотезы связаны с тем фактом, что они являются смешанными по своему происхождению, Одни из них являются пороками развития тканей одного зародыша,

возникающими в результате отщепления или расположения клеток разных зародышевых листков. К ним относятся хористомы (отщепление и погружение в ненадлежащее место клеток органа), гамартомы (неправильное соотношение тканей при эмбриональном развитии); эмбриональные образования, не подвергшиеся обратному развитию, например, остатки пупочно-брыжеечного тракта, остатки жаберных щелей и т.д. Другие тератомы являются результатом неправильного развития одного из зародышей близнецов, спаянных между собой.

Наиболее принятой гипотезой является бластомерная теория (E.Machand, 1897; J.Bonnet, 1900). Согласно этой теории тератомы возникают из сместившихся на ранних стадиях развития плюропотентных и типопотентных бластомеров и сохраняющихся до тех пор, пока какие-либо механизмы не спровоцируют их быстрый рост. Так как эти бластомеры потеряли связь с родными клетками и оказались смещенными, то в результате развития они не дают законченных нормальных тканей. Развитие тератом начинается после окончания органогенеза, когда возникают добавочные образования, которые тем богаче тканевыми элементами, чем раньше произошло отщепление бластомер.

В зависимости от гистологического типа строения тератоидные опухоли делят на три группы.

1. Гистиоидные тератомы, состоящие из одного вида ткани. К ним, по мнению А.К.Абрикосова, относятся хористомы и гамартомы (например, рабдомиомы яичка и почки, в норме не имеющие поперечнополосатых мышц, эпидермоидные кисты, выстланные эпителием и заполненные роговыми массами и представляющие собой отщепившиеся участки эпидермиса, внедрившиеся под кожу, **МЬЮНКТИВ**у глаза).

2. Органовидные тератомы, представленные несколькими тканями, например, аермоидные кисты, выстланные эпидермисом и расположенными под ним придатками и «полненные салом, смешанным с волосами (зермоидные кисты встречаются в коже, яичниках, средостении) У детей нере и о бываю! энтерокистомы, локализующиеся около пупка и представляющие собой остатки эмбрионального желточно кишечного канала. К этому же виду тератом относятся бранхиогенные **КИСТЫ** шеи, представленные остатками жаберных щелей. Кисты выстланы то плоским, то цилиндрическим эпителием. В энтерокистомах и кистах шеи часто встречаются незаживающие свищи.

3. Органоидные тератомы (эмбриомы) могут быть солидного и кистозного типа. В них обнаруживаются остатки различных органов и тканей: легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, гладких и поперечнополосатых мышц, ткани мозга, симпатических нервных узлов, лимфатической, костной, хрящевой ткани и т.д. Эти опухоли происходят из отщепленной бластомеры делящегося яйца или являются остатками зародыша близнеца, припаянного к развившемуся близнецу.

Как правило, озлокачествление тератомы относится к какому-либо одному виду тканей из имеющихся в тератоме. М.А. Израильская (1970) сообщает о тератоме, содержащей полости, выстланные плоским эпителием, и солидную часть, сходную с эмбриональной симпатобластомой, построенной из крупных клеток с темными гиперхромными или светлыми овальными ядрами и узким ободком цитоплазмы. В этой же части опухоли были обнаружены типичные для симпатобластомы розетки.

Все тератобластомы - многокомпонентные образования, в которых находящиеся ткани достигают разной степени дифференцировки и в которых присутствуют злокачественные элементы. К.Маркарт и Г.Ушпрунг (1973) считают, что сложность строения тератобластомы объясняется присутствием в них мультипотентных клеток, которые могут развиваться в разных направлениях и с разной степенью дифференцировки.

Тератомы у новорожденных обнаруживаются обычно в крестцово-копчиковой области, в области шеи.

Тератомы в области шеи или средостения могут приводить к смерти сразу же после родов. Подобных сообщений, к сожалению, немало. Так, J.Berst, R.Lanza (1979) приводят сообщение, когда доношенная девочка, родившаяся в срок после завершения нормально протекавшей беременности, умерла сразу же после рождения от асфиксии, обусловленной наличием опухоли шейного отдела, сдавливающей гортань и трахею. На вскрытии - коллапс легких, дефект межпредсердной перегородки. Опухоль инкапсулирована, мягкая, кистозная. При гистологическом исследовании: тератома организмоидного типа с беспорядочной смесью эпидермоидных дериватов, бронхиальных и кишечных структур, мышечной, нервной, хрящевой и жировой ткани.

J.Dujella (1979) приводит наблюдение тератомы средостения у недоношенного новорожденного, умершего через 2 часа после рождения, и считает, что такие случаи не так редки.

Тератомы у детей в возрасте до 1 года могут локализоваться как в крестцово-копчиковой области, так и пресакрально; в яичниках, яичке, средостении - практически во всех областях тела. А.А.Разумовым и соавторами (1982) описана незрелая тератома желудка у новорожденного. Мы рассмотрим наиболее частую локализацию тератоидных опухолей у детей раннего возраста - крестцово-копчиковую.

Частоту тератоидных опухолей в крестцово-копчиковой области объясняют сложностью эмбрионального развития этой части человеческого эмбриона. Здесь встречаются все три зародышевых листка (эктодерма, мезодерма и энтодерма). Наименее выражен энтодермальный компонент. Тератомы крестцово-копчиковой области возникают из внутренней или наружной поверхности крестца и копчика, либо из мягких тканей таза. Они могут содержать мозговую ткань, состоящую из глиальных элементов, а также небольшого числа нервных клеток. Эти опухоли неправильной формы, обычно с крупнобугристой поверхностью, покрытые тонкой соединительнотканной капсулой.

Злокачественные тератомы крестцово-копчиковой области, тератобластомы, содержат эмбриональные ткани в различной степени дифференцировки и образуют структуры, близко напоминающие все стадии эмбрионального и остального развития (M.Willis, 1960).

Клиника. Клиника крестцово-копчиковой тератоидной опухоли во многом определяется расположением. При наружной локализации тератома определяется уже при рождении в виде той или иной величины (иногда достигающей громадных размеров) опухоли, располагающейся в области одной из ягодиц или по средней ПИНИ крестцово-копчиковой линии. Эта опухоль может отеснять мнит проход кпереди и нередко представляется и гтянН) -и і і ОПНИКОМ При наружно-внутренней локализации, кроме выступающей части, имеется и другая часть опухоли, располагающаяся меж гј крестцом и прямой кишкой.

Тератома на ощупь может быть гладкой или бугристой (последнее чаще при | юкачвСТВенном перерождении), покрытой неизменной, а иногда, при больших размерах опухоли, некротизированной кожей. ЕСОНСІСНЦІЯ опухоли различна (при доброкачественном характере пни обычно мягче) Кожа над опухолью при злокачественном характере тератомы нередко имеет повышенную температуру, нередко имеет также выраженный сосудистый рисунок (чего обычно не бывает при доброкачественных

опухолях). При злокачественном поражении опухоль редко достигает больших размеров.



Р и с. 83. Тератома крестцово-копчиковой области.

При доброкачественных тератоидных опухолях общее состояние ребенка обычно не страдает. Могут отмечаться явления, вызванные ситуацией, создаваемой опухолью, - давление опухоли на соседние органы и ткани может вызвать дизурию, запор. У новорожденных вследствие натяжения кожи над опухолью может возникнуть некроз кожи. Это осложнение в свою очередь может повлечь серьезное кровотечение. При наружно-внутренней локализации тератомы дизурические явления выражены сильнее. Может наблюдаться как запор, так и недержание кала.

При тератобластоме, кроме местных проявлений заболевания (а они всегда выражены), нередко отмечается недержание, мочи и

кала, страдает общее состояние больных. У одного ребенка была непроходимость кишечника. Все больные с тератобластомой, которых мы наблюдали, были в тяжелом состоянии. У них были выражены бледность кожных покровов, похудание, отставание в развитии. У всех больных была повышена температура, увеличена СОЭ. Дети были беспокойны, что, по-видимому, было связано с болями (на которые жаловались дети более старшего возраста).



Р и і '11 Горатобластома крестцово-копчиковой области.

Тератобластому многие авторы считают следствием осложнения (перерождения) доброкачественной тератомы (О.В.Благовещенская, 1¹)57; МЛ ЛИПКИНД, А.П.Малинин, 1962; G.Donnellan, M.Swcnson,1%K). При пом трансформация возрастала с возрастом ребенка; злокачественное перерождение встретилось у 7% детей в возрасте до 41 месяцев И у 42% детей старшего возраста. D.Hunt (1968) указывает, ЧЮ у детей в возрасте от 4 месяцев до 5 лет озлокачествленис наступает в 50-(•>0% всех

крестцово-копчиковых тератом. В.В.Гаврюшов (1976) наблюдал малигнизацию у 4 из 24 больных, причем возраст их был от нескольких часов до 1 месяца с момента рождения, что автор связывает с возможностью внутриутробной малигнизации опухоли. Usaba, Seret (1967) считают, что могут быть первичные злокачественные тератомы крестцово-копчиковой области (по-видимому, это имелось и в наблюдениях З.В.Гаврюшова) и перерождение доброкачественных крестцово-копчиковых тератом. Ряд авторов описывают злокачественные тератомы крестцово-копчиковой области у плодов, недоношенных детей и новорожденных (Н. Peiser, 1903; S. Czendi; 1933; O. Suzuki, 1936; M. Karierta, 1937).

Анализируя данные нашего отделения, И.Я.Дудник (1966) отметила, что у ряда детей перерождение тератомы крестцово-копчиковой области наступало после 6 месяцев от рождения в тех случаях, когда тератома не удалялась или удалялась нерадикально. Тератома просматривалась (а потому поздно диагностировалась) в тех случаях, когда она была маленьких размеров и располагалась в области между прямой кишкой и крестцом.

На возрастание числа случаев озлокачествления тератом с возрастом ребенка указывает также С. Helmer (1958), который сообщил, что у детей до 4 месяцев перерождается лишь 2% тератом, а к 2 годам - 65%. Н. Hiskey, J. Leyton (1954) отмечали, что в 95% случаев тератомы у детей в возрасте до 4 месяцев доброкачественны, а у старших - в 61% имеются тератобластомы, Vellos, Battusby (1963) указывают, что до 4 месяцев 85% тератом доброкачественны, а э более старшем возрасте 50% составляют злокачественные тератомы. D. Vincenzo, J. Rinaldo (1974) полагают, что у детей до 4 месяцев тератомы доброкачественные, а у более старших в 50-60% случаев встречаются тератобластомы. Это же подтверждает P. Echeiby (1974).

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз крестцово-копчиковой тератомы обычно нетруден. Определение опухоли в крестцово-копчиковой области сразу наводит на мысль о крестцово-копчиковой тератоме. Дифференцировать приходится главным образом от спинномозговой грыжи, которая также может располагаться в указанной области. В этих случаях дифференцировать помогает рентгенография, при которой выявляется аномалия крестцовых позвонков при спинномозговой грыже; при тератоме нередко обнаруживаются различные включения. При

надавливании на опухоль в случае спинномозговой грыжи отмечается повышение-внутричерепного давления (синхронное выбухание родничка, беспокойство ребенка). Возможна дифференциальная диагностика с эпидермоидной кистой, однако в раннем детском возрасте эта киста, как правило, не встречается. Дифференциальная диагностика с липомами в этой области несложна и требует гистологического исследования тканей, полученных при биопсии.

При озлокачествлении наряду, с ухудшением общего состояния ребенка, наблюдается уплотнение опухоли, "размывание" ее границ, повышение температуры кожи над ней, образование сосудистого рисунка над опухолью и вокруг нее. При лабораторном обследовании выявляется увеличение СОЭ, числа лейкоцитов, иногда анемия.

При тератобластомах нередко положительна реакция на альфа-фетопротеин (при доброкачественных тератомах она отрицательна).

Из других исследований нужно отметить ирригоскопию (для выявления связи опухоли с прямой кишкой), иногда цистографию (при подозрении на вовлечение в опухолевый процесс мочевого пузыря). Рентгенография легких позволяет выявить метастатическое поражение, лимфография - метастазы в регионарные лимфатические узлы. У детей в возрасте до 1 года тератома метастазирует редко (в основном у детей после 6 месяцев); описаны метастазы в лимфатические узлы тазовой и брюшной области, легкие и кости, а также в печень (иногда необходимо проводить радиопуппное исследование).

Лечение. При обнаружении крестцово-копчиковой тератомы, но II «бжпние различных осложнений, а главным образом для [отрешения мл ни ни **ИИИ** необходимо раннее радикальное оперативное **ВМыяТС ДОЛЮ**. Оперативное лечение в связи с этим **Ю ОКНО ПрОВОДИТЬС^** и первые **ДНИ** жизни ребенка. Необходимость **(ТОГО ПОДТВЕРДИЛ! И.Я.ДУДНИК (1966)**, анализируя наши наблюдения над крестцово копчиковой тератобластомой и тератомой. К этой **ГОЧКв** «рения Присоединяются **В.В.Гаврюшов (1976)** И ряд других автором.

Раннее оперативное вмешательство при крестцово-копчиковой тератоме диктуется тем, что, к сожалению, при озлокачествлении последней практически невозможно добиться выздоровления. Это связано с тем, что при озлокачествлении

тератомы крестцово-копчиковой области из-за прорастания ее в соседние органы и ткани не удастся произвести радикальную операцию, а лучевая и лекарственная терапия оказываются в большинстве случаев малоэффективными. Оперативное лечение крестцово-копчиковых тератом детально описано В.В.Гаврюшовым (1976) и Г.А.Баировым (1963).

Следует отметить, что при тератобластомах иногда производят нерадикальную операцию, а затем назначают лучевую терапию и лекарственное лечение. Для лекарственного лечения были использованы различные препараты (рубомидин, актиномицин D, адриамицин, винкристин, циклофосфан и др.). При применении лекарственной терапии наблюдалось лишь небольшое уменьшение опухоли на короткий срок.

Все дети с тератобластомами крестцово-копчиковой области в наших наблюдениях погибли, несмотря на проводимую терапию.

На данном этапе наших возможностей выздоровления можно добиться лишь при выполнении радикальной операции (что доказано при тератобластомах других локализаций у маленьких детей - например, все дети с тератобластомой яичка, оперированные радикально в нашем отделении в возрасте до 1 года, живы).

Глава двадцать третья. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Большинство авторов утверждает, что опухоли печени встречаются чаще у детей, чем у взрослых, и чаще у детей в младшей возрастной группе. Считается, что опухоли печени в детском возрасте (до 15 лет) наблюдаются до 4% всех злокачественных новообразований у детей (по нашим наблюдениям, в 3,6%, а у детей моложе одного года они соответственно наблюдаются более, чем в 6% (по нашим наблюдениям, в 6,6% всех злокачественных новообразований). Всего мы наблюдали опухоли печени у 84 детей, из них 21 ребенок был моложе одного года (25%).

С возрастом связывают течение опухолей печени. Доказано, что у маленьких детей опухоли печени протекают более благоприятно. Это, в свою очередь, связано с преобладанием у них менее злокачественных типов опухоли. Гепатобластомы чаще наблюдают у больных моложе 2 лет жизни, гепатокарциномы - у больных старше 4 лет. Ю.В.Пашков (1977) и А.В.Ясонов (1978) установили определенную зависимость между возрастом детей, моментом появления первых признаков заболевания и гистологическим строением опухоли.

В последние годы появляется все больше сообщений о различных факторах, способствующих возникновению опухолей печени. Среди них такие, как цирроз печени, гельминтозы, особенности питания, инфекционные заболевания печени, гемохроматоз, наследственность.

У взрослых рак печени на фоне цирроза возникает в 60-каб по н-нми, у детей (Тер-Григорова Е.Н., 1967) он встречается •щп и 'б "• I [учаев, Но нашим данным, у детей моложе 1 года такое сочетание наблюдается не более, чем в 2%.

T.Mukund, i William (1968) описали наблюдение за девочкой 4 месяцев, в которой в возрасте 2 месяцев ре >ви [ись выраженная желтуха, гепаючка;щц, бидирубинемИЯ (ДЮ 0,112 г/л). При диагностической лапаротомии обнаружено отсутствие внепеченочных ходов и желчною пу >ьря, вместо которого найден небольшой проток, соединенный соуском г роцей кишкой. Биопсия из ткани печени показала наличие стаза желчи, фокальных некрозов

и участков дегенерации печеночных клеток. Печеночные сосуды развиты нормально. Больная умерла в возрасте 7 лет от повторных желудочных кровотечений, развившихся на фоне нарастающей желтухи (общий билирубин 0,19 г/л, прямой 0,15 г/л). На вскрытии найдены гепатоцеллюлярный рак печени с множественными метастазами в брюшину и плевру, асцит, двусторонний плеврит, отсутствие просвета в соединенном с тощей кишкой отрезке желчных путей.

В этой работе авторы обсуждают вопрос о развитии клеточных aberrаций на фоне цирроза, что ведет к малигнизации. В данном случае опухоль сочеталась с врожденным пороком развития (атрезия желчных путей).

По-видимому, те же факторы, которые способствуют возникновению опухолей печени у взрослых, в значительной степени имеют значение и у детей. Однако следует указать на небольшой латентный период у детей по сравнению с опухолевым процессом у взрослых. Важнейшим является квашиоркор, который чаще наблюдается в детском возрасте в связи с недостаточным количеством белковой пищи в некоторых районах мира. Это заболевание нередко фигурирует под названием "детская пеллагра". На фоне квашиоркора, при котором наблюдаются белковая и жировая дистрофия печени, атрофия и некрозы печеночной ткани, возможно возникновение рака печени у детей. Verman (1951) объясняет частоту возникновения рака печени среди племени банту в Южной Африке хроническим голоданием, способствующим циррозу печени, недостатком витаминов группы В у детей.

Попадание в пищу афлотоксина - метаболита распространенного сапрофитного гриба - может способствовать возникновению рака печени. Однако этот фактор (так же как гельминтозы) вызывает рак печени у детей более старшего возраста.

Пристальное внимание привлекает сообщение о возникновении рака печени у детей, матери которых во время беременности перенесли вирусный гепатит. В.С.Шапиро (1958) наблюдал 3 детей, больных раком печени, родившихся от матерей, перенесших вирусный гепатит. Такое же наблюдение (дети погибли от рака печени на 6-м и 18-м месяцах жизни) приводит M.Sandor (1971). подобные наблюдения описали И.М.Белоусова (1954), И.Н.Григович (1970), Н.Л.Куш и соавт. (1973), Е.Н.Тер-Григорова, В.С.Тер-Григоров (1967).

Многие исследователи обращают внимание на нередкое сочетание врожденных пороков развития у детей с опухолями печени (Н.Л. Куц и др. 1972, Follice M. 1973, J.Leonidas et al 1973, D.Rabzynski 1973 и др.). Н.И.Личук сообщает о 3 наблюдениях рака печени у детей (1962), возникших на почве врожденных пороков развития печени. Возраст детей - 2 мес; 1 год и 3 года. Автор полагает, что врожденные пороки развития обусловлены различными воздействиями на организм матери во время беременности. Л.М.Шабад (1977) считает, что эмбриональные нарушения структуры печени могут провоцироваться одними и теми же факторами, действующими трансплацентарно, которые вызывают и рак печени у детей. Ими могут быть синтетические половые гормоны или оральные контрацептивы. Авторы предположили такую зависимость, исследуя 40 больных детей. Выделены различные гистологические типы аномалии развития желчных путей: 1) аплазия и гипоплазия (отсутствие протоков и канальцев с формированием тубулярных структур из гепатоцитов, недоразвитие сосудистой системы печени, клинически проявляющиеся желтухой, ахилией, зудом, геморрагическим диатезом); 2) дисплазия (гиперплазия стромы, сочетающаяся в 75% наблюдений с аплазией и гипоплазией желчных путей, гигантские многоядерные гепатоциты; клинически: билирубинемия меньше, чем при первом типе, высокий уровень трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипотромбинемические геморрагии); 3) гиперплазия (аденоматоз желчных путей на фоне гиперплазии стромы; клинически: феномен сдавления печеночных долек).

У 6 больных в возрасте от 6 месяцев до 12 лет на фоне гипоплазии и дисплазии был выявлен гепатоцеллюлярный рак - крупно и мелко клеточный, с желчеобразованием, с метастазами по венозной системе. Типы клеток при трансформации гепатоцитов в раковые клетки, наблюдаемые в эксперименте, обнаруживаются при аномалиях желчных путей и раке печени у детей 11

Изучению трансплацентарного воздействия канцерогенных веществ на печень в последние годы стало уделяться большое внимание. В.И. Гельштейн (1961) удалось установить возможность трансплацентарного воздействия аминокислот на потомство подопытных мышей. Г.Титова (1973) вводила аминокислоты подопытным животным во время периодов беременности и лактации. Потомство подопытных животных в возрасте 1 месяца

также начинало получать аминоказосоединения. При этом опухоли печени у потомства подопытных животных развивалось значительно быстрее, чем у их матерей, и через 5 месяцев после рождения наблюдались у всех потомков первого поколения. Н.В.Попова (1978), изучая трансплацентарное бластомогенное влияние на печень ряда аминоказо- и нитроазосоединений, доказала бластомогенный эффект последних. Автором получена модель органных культур эмбриональной печени, которая может быть использована для разработки ускоренного метода тестирования бластомогенности гепатотропных веществ. В работе Т.В.Никоновой (1978) было показано, что бензпирен, введенный самкам мышей, вызвал у их потомства появление опухолей печени, причем в контроле такие случаи не наблюдались. Возникшие опухоли печени оказались солидными гепатомами. В одном наблюдении гепатома метастазировала в легкое.

В свете изложенного представляют интерес некоторые клинические наблюдения. Это факт, который был приведен выше (возникновение печеночно-клеточного рака у 6 больных, связанного, по-видимому, с проникновением химиотоксинов через плаценту). Эти же авторы М.Сайн, N.Краус (1977) прямо указывают, что и эмбриональные нарушения и рак печени у детей имеют пренатальную причину. Имеются сообщения о случае гепатобластомы, развившейся у ребенка, который получал в течение 12 лет стероидные гормоны и анаболические гормоны по поводу апластической анемии (R.Henderson 1973). S Mokzohisky и соавт. (1977) приводят наблюдение *ш* девочкой 6,5 лет, страдавшей апластической анемией фанкони и принимавшей в связи с этим в течение 2 месяцев по 4,5 мг/кг оксиметанола. У девочки возникла лихорадка и гепатомегалия. При обследовании обнаружены гепатоцеллюлярная карцинома правой доли печени и множественные опухолевые узлы в обоих легких. Через 5 недель после этого больная скончалась, несмотря на отмену препарата. Имеются также указания и на другие этиологические факторы: состояние матери во время беременности (наблюдения Fraumeni J. и соавт. 1969, описавших 2 девочек, родившихся с интервалом между родами у матери в 10,5 месяцев, у обеих был рак печени); развитие опухолей печени у детей при употреблении беременной женщиной напитков, содержащих алкалоиды (А.М.Гранов, Н.Н.Петровичев, 1977). Считают, что длительное применение лекарственных средств, влияющих на ферментативную активность печеночных клеток, может

способствовать возникновению рака печени (A.Sotaniemi et al., 1974). Имеются сообщения о "семейном" раке печени у детей. Так, M.Hagstrom и H.Baker (1968) сообщают о первичном раке печени у 3 братьев, J.Fraumeni и соавт. (1969) приводят наблюдение, где 2 из 4 детей в одной семье страдали раком печени.

Наконец, как и у взрослых, у детей отмечается зависимость распространения опухолей печени от эпидемиологических условий. Первичный рак печени чаще встречается в Азии и Африке, чем в Европе и Америке (S.Domieri et al., 1971; J.Qienum K.Diaye 1972; J.Sinniahetal., 1980). Поданным M.Berman(1959), M.Korobkin и соавт. (1968), это связано с паразитарным фактором. Некоторые авторы предполагают влияние наследственности и расовой принадлежности на возникновение опухолей печени. Высокую частоту рака печени у детей во Вьетнаме Jantschen и Ninh (1962) объясняют именно этим фактором.

Закладка печени у человека происходит на 3-й неделе эмбрионального периода из выпячивания вентральной стенки первичной кишки. Из краниальной части этого зачатка развиваются печеночные пластинки, внутрипеченочные желчные ходы и оба печеночных протока. В мезенхиме, лежащей между печеночными пластинками, очень рано начинаются процессы кроветворения. Врастающие в мезенхиму печеночные трабекулы вступают в тесный контакт с прилежащими к печеночному зачатку венами. Соединительнотканная капсула печени образуется вместе с ее мезотелиальным покровом из мезодермальных листков вентральной брыжейки. Каждый зародышевый листок и его дериваты могут стать гистогенетическим источником первичных опухолей (Ю.Н.Соловьев, (1980).

У детей могут встречаться все те же опухоли печени, что и у взрослых, но главным образом у них преобладают гепатобластомы. У детей до 1 года в большинстве наблюдений встречаются гепатобластомы (в 78% всех злокачественных поражений печени).

Гепатобластома - это групповое понятие, к которому относят два основных варианта первичных злокачественных опухолей печени, встречающихся только в детском возрасте (Ю.Н.Соловьев, 1960). Эпителиальный тип опухоли, состоящий преимущественно из эпителиальных клеток различной степени зрелости, и смешанный эпителиально-мезенхимный тип,"иди смешанная гепатобластома. Ю.Н.Соловьев (1980) подробно описывает гепатобластому: макроскопически опухоль располагается обычно в виде одиночного

узла в одной из долей печени (что обуславливает возможность проведения радикального оперативного вмешательства), реже в виде множественных узлов. Микроскопически в гепатобластомах того и другого типа удастся выделить два основных варианта эпителиальных клеток. Один вариант представлен мономорфными клеточными элементами, формирующими подобие печеночных балок, но более мелкими, чем нормальные гепатоциты. Клетки второго варианта образуют подобие розеток или ацинарных структур, среди которых могут располагаться и хорошо сформированные желчные протоки. Кроме мелких эпителиальных клеток, которые иногда называют эмбриональными, в гепатобластомах встречаются обширные доли из крупных светлых клеток, наполненных жиром и гликогеном, в некоторых случаях напоминающих клетки печеночно-клеточного рака, иногда их называют "фетальными". Эти клетки также образуют комплексы и ячейки неправильной формы, разделенные тонкостенными синусоидными сосудами. Основная масса эпителиальных клеток гепатобластомы по размерам всегда меньше, чем паренхиматозные элементы нормальной печени. В клетках встречаются фигуры митоза, а иногда и признаки продукции желчи.

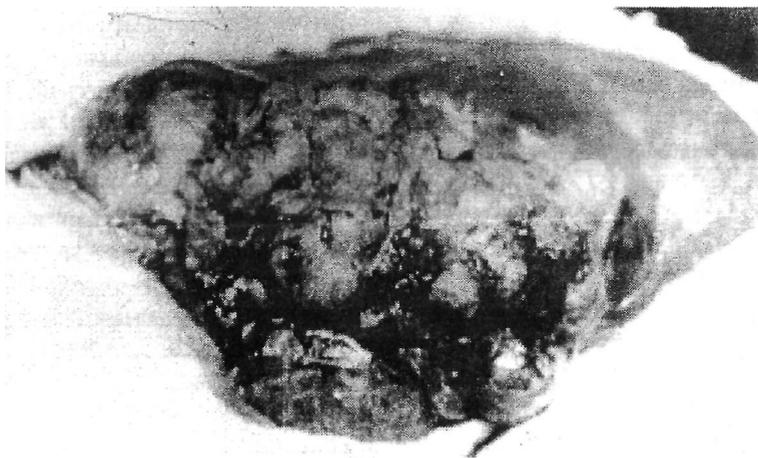


Рис. 85. Гепатобластома (макропрепарат).

Описывая смешанную гепатобластому, Ю.Н.Соловьев указывает, что в ней, кроме различных вариантов эпителиальных клеток, обнаруживают всевозможные дериваты мезодермы - от участков примитивной мезенхимы из вытянутых веретенообразных и отросчатых клеток до зрелых фибробластов, очагов остеоида и костеобразования. Среди элементов примитивной печеночной паренхимы в гепатобластоме могут встретиться участки плоского эпителия, иногда с образованием больших количеств кератина, оформленного в виде различных размеров роговых "жемчужин". Сравнительно частой находкой в ткани гепатобластомы являются очаги гемопоэза. Ю.Н.Соловьев отмечает, что примерно в 1/3 как эпителиальных, так и смешанных гепатобластом обнаруживаются признаки инвазивного роста. Часть этих опухолей метастазирует в лимфатические узлы брюшной полости, легкие, мозг. Метастазирование идет преимущественно за счёт эпителиальных компонентов опухоли, но иногда можно обнаружить и признаки остеогенеза.

Гепатоцеллюлярный рак у детей встречается значительно реже (у детей до 1 года не более, чем в 10%/) и мало чем отличается по гистологическому строению от такового у взрослых.

Из доброкачественных опухолей у детей раннего возраста могут встречаться аденомы, непаразитарные кисты, гамаргомы, тератомы.

Более часто встречаются гемангиомы (которые могут быть причиной смерти в связи с кровотечением). Обычно они располагаются в толще опухоли, в виде одиночного узла, но могут поражать и всю печень. Гистологическое строение соответствует обычной кавернозной ангиоме.

Практически детскому онкологу приходится думать прежде всего о гепатобластоме, когда он обнаруживает опухоль печени у маленького ребенка. У детей в этих стадиях болезни очертания больших узлов как бы "проглядываются", деформируя живот.

Желтуха у маленьких детей, связанная с опухолью печени, встречается крайне редко - не более, чем в 3% наблюдений (у детей старшего возраста она наблюдается несколько чаще - до 13%).

Доброкачественные опухоли - такие, как кавернозная гемангиома, протекают обычно бессимптомно (Tuononen et al, 1976) и у 10% всех детей являются случайной находкой при лапаротомии или на вскрытии. Инволюция кавернозной гемангиомы печени

происходит обычно к концу 1-ого года жизни, но задолго до этого у большинства детей развиваются осложнения, которые приводят их к смерти: сердечная недостаточность и декомпенсация, разрыв опухоли с массивным кровотечением и геморрагический синдром (обычно такие явления наблюдаются лишь при тотальных или субтотальных поражениях). В некоторых случаях при гемангиоме печени выслушивается слабый систолический шум при надавливании фонендоскопом на область печени. Грозным осложнением гемангиом печени, как мы указывали, часто смертельным, является разрыв опухоли с кровотечением в брюшную полость (Ю.В.Кулькович 1963, Г.В.Чистович 1966; Г.А.Баиров и др. 1970; Н.Л.Кушидр. 1974; P.Jones, P.Campbell 1976, и др.). В таких случаях развертывается клиническая картина внутрибрюшного кровотечения. Быстро нарастает бледность кожных покровов, падает артериальное давление, пульс становится слабым, появляется тахикардия. Нередко наблюдаются явления "острого живота". Такие явления могут протекать молниеносно и быстро приводят к смерти. В других случаях клиническая картина развертывается медленно (при подкапсульном кровоизлиянии и небольшом кровотечении). В некоторых случаях возможно оказание действенной помощи, вплоть до полного излечения ребенка. Однако по сообщению большинства авторов, смертность при этом заболевании чрезвычайно высока и составляет 85% (Tuononen et al., 1976). При гемангиомах печени могут быть сосудистые, ангиоматозные поражения кожи, синдром Казабаха-Меритга. Эти опухоли нередко сопровождаются и другими врожденными пороками.

Общепринятой классификации новообразований печени пока не существует даже для опухолей, возникающих у взрослых больных. Опухоли печени у новорожденных и детей сравнительно редки, поэтому разные авторы обозначают необычные гистологические картины, в виде которых проявляются эти новообразования, различными терминами. Это, естественно, приводит к значительной путанице в терминологии и смешению различных понятий.

Из представленных в литературе классификаций мы считаем наиболее упорядоченной классификацию Vaggenstoss (1970). Хотя эта классификация и не лишена некоторых недостатков, она может быть рекомендована в детской онкологической клинике, так как она достаточно рациональна по охвату нозологических форм и их обозначению.

Таблица 17.

Классификация опухолей печени у новорожденных и детей

Доброкачественные	Злокачественные
<p>Неопухолевые эпителиальные поражения: солитарная узловая гиперплазия множественная узловая гиперплазия дополнительная доля</p>	<p>Эпителиальные поражения: гепатобластома а) эпителиальный тип б) смешанный (эпителиальный и мезенхимальный тип) гепатоцеллюлярный печеночно-клеточный рак</p>
<p>Эпителиальные опухоли: опухоль из остатков надпочечника аденома из печеночных клеток аденома из желчных протоков кисты (непаразитарные)</p>	<p>Мезодермальные опухоли: мезенхимомы саркома</p>
<p>Доброкачественные мезенхимальные опухоли: мезенхимальная гамартома кавернозная гемангиома гемангиоэндотелиома новорожденных Тератомы</p>	<p>Метастатические опухоли</p>

Клиника. Анализируя литературу и собственные наблюдения (для анализа мы взяли в общей сложности 250 наблюдений, в том числе 84 собственных), мы смогли составить таблицу симптомов, наблюдавшихся при различных первичных опухолях печени у детей.

Из таблицы 18 видно, что самыми частыми симптомами при первичных опухолях печени у детей являются увеличение живота, наличие прощупываемой опухоли в брюшной полости, бледность кожных покровов, изменение поведения и самочувствия ребенка, субфебрильная температура, снижение аппетита и массы тела.

Таблица 18.

Частота различных симптомов у детей с первичными
опухольями печени

Симптомы	Число больных	
	п = 250	%
Увеличение живота	217	86,8
Наличие пальпируемой опухоли в животе	237	94,8
Боли в животе	174	69,6
Снижение аппетита	206	82,4
Анорексия	87	34,8
Уменьшение массы тела	179	71,6
Недомогание, слабость, апатия, адинамия, изменение поведения	196	78,4
Расширение венозной сети на передней стенке живота	49	19,6
Тошнота	183	73,2
Рвота	114	45,6
Жидкий стул	53	23,2
Запоры	19	7,6
Субфебрильная температура	209	83,6
Высокая температура (выше 38°C)	49	19,6
Бледность кожных покровов	199	79,6
Спленомегалия	21	8,4
Асцит	39	15,6
Желтуха	27	10,8
Кахексия	23	9,2
Сосудистые изменения на коже (типа гемангиом)	9	3,6
Раннее половое созревание	14	5,6
Патологические переломы и деформация костей	9	3,6

Правильно произведенная пальпация позволяет определить незначительные изменения размеров, поверхности и формы печени. При пальпации область печени обычно безболезненна, напряжения мышц в неосложненных ситуациях не наблюдается. У маленьких детей уже при небольших размерах опухоли имеется видимая на глаз деформация живота, его увеличение. В далеко зашедших стадиях, наряду со значительным выбуханием живота (обычно правой

половины или в области эпигастрия) начинает определяться развитая подкожная сеть сосудов в верхней половине живота и нижней части грудной клетки. При гемангиомах печени могут быть сосудистые, ангиоматозные поражения кожи, синдром Казабаха-Мерритта. Эти опухоли нередко сопровождаются и другими врождёнными пороками.

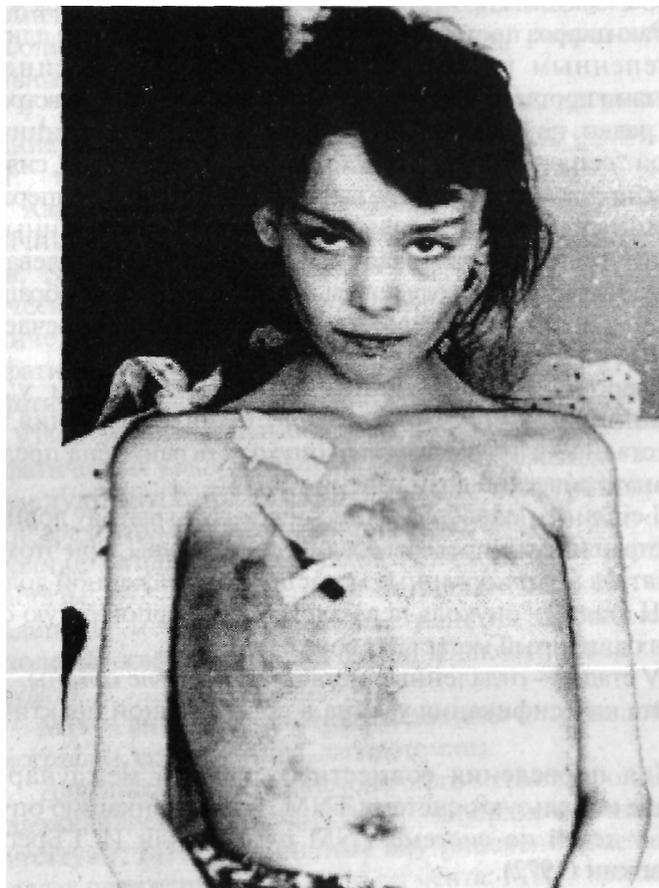


Рис. 86. Гепатобластома у девочки 11 лет. Увеличение живота, наличие прощупываемой плотной болезненной опухоли в брюшной полости справа, бледность кожных покровов, снижение массы тела.

Клинические стадии и классификация. Наиболее часто используется классификация В.С.Шапкина (1970), который выделяет типичный рак, рак-цирроз, осложненный рак, маскированный, или метастатический, рак, бессимптомный, скрыто протекающий рак. Типичный рак печени протекает с тупыми болями в правом подреберье, желудочным дискомфортом, общей слабостью, адинамией, апатией, быстрым увеличением печени и наличием пальпируемой опухоли. Симптомы прогрессивно нарастают и появляется желтуха, асцит. Рак-цирроз протекает более благоприятно и более длительно с постепенным развитием гепатолиенального синдрома, симптомами портальной гипертензии. Осложненный рак встречается у детей редко, не более, чем у 6% детей, протекает с клинической картиной "острого живота", болями в правом подреберья, сильными болями с иррадиацией в спину, высокой гектической температурой, с лейкоцитозом в периферической крови. Маскированный, или метастатический рак протекает под видом других заболеваний, и первые признаки, по поводу которых родители ребенка обращаются к врачу, зависят от метастазов в другие органы. Встречается не более, чем у 4-5% детей.

В своей классификации опухолей печени у детей В.С.Шапкин (1970) выделяет четыре стадии заболевания.

I стадия - злокачественная опухоль ограничена пределами одной анатомической доли печени.

II стадия - новообразование переходит границу доли, но не распространяется за пределы срединной фиссуры, при этом могут наблюдаться внутриорганные метастазы в пораженной доле.

III стадия - опухоль переходит через серповидную связку, имеется одиночный метастаз в воротах печени.

IV стадия - отдаленные метастазы в другие органы.

Эта классификация удобна в повседневной практической работе.

Для проведения совместных работ в международном масштабе используют систему TNM. Классификацию опухолей печени у детей по системе TNM разработали И.Л.Брегадзе и В.С.Шапкин (1972).

Для определения распространенности опухоли используют все методы диагностики, наиболее точными среди них являются ангиографические. Система TNM применительно к опухолям печени представлена ниже.

T - распространенность опухоли.

T₁ - опухоль диаметром менее 5 см, не прощупывается, но обнаруживается при лапароскопии, вазографии, сканировании или во время эксплоративной лапаротомии. Ворота печени не поражены.

T₂ - солитарный узел диаметром 5 см и более без поражения кавадных и портальных ворот, не выходящий за пределы анатомической половины печени.

T₃ - большой солитарный узел, поражающий обе анатомические половины печени, множественные узлы в печени или солитарный узел меньших размеров, расположенный в кавадных или портальных воротах печени,

T₄ - опухоль печени больших размеров, прорастающая в соседние органы, печеночно-двенадцатиперстную связку; желтуха, асцит.

Характеризуя **T**, авторы предлагают обозначать и поражение различных лимфатических узлов: **N** - состояние лимфатических узлов; **N₀** - лимфатические узлы по клиническим, рентгенологическим и эндоскопическим данным не увеличены; **N₁** - увеличение печеночных лимфатических узлов, одного из лимфатических узлов ворот печени; **N₂** - увеличение единичных лимфатических узлов ворот печени, медиастинальных, целиакальных или узлов малого сальника; **N₃** - множественное поражение лимфатических узлов указанных групп с поражением желудочно-поджелудочных, околоаортальных, бифуркационных и верхнесредостенных узлов, наличие раковых лимфангоитов; **N_v** - состояние лимфатических узлов неизвестно; **M** - отдаленные метастазы; **M₀** - отдаленных метастазов нет; **M₁** - имеются отдаленные метастазы, раковые узлы на брюшине, плевре, опухолевые клетки в асцитической жидкости или плевральном экссудате,

MH — внутripеченочные метастазы (определяются путем ангиографии, сканирования, лапаротомии).

Для описания внутripеченочного метастазирования авторы предложили следующую схему: **MH₀** - внутripеченочные метастазы отсутствуют; **MH₁** - единичные внутripеченочные метастазы в пределах пораженной доли или сегмента; **MH₂** - множественные внутripеченочные метастазы в пределах пораженной анатомической половины печени; **MH₃** - множественные внутripеченочные метастазы в обеих половинах печени.

Диагностика и дифференциальная диагностика. У большинства детей с опухолями печени наблюдается гиперхромная

анемия и увеличение СОЭ (Г.А.Баиров и др., 1970; Ю.В. Пашков, 1977; E.Kasai, M.Watanabe. 1975; P.Jones,D.Campbell, 1976). Пределы колебаний анемии, также как и СОЭ, довольно широки (описаны случаи, когда анемия была резко выражена, а СОЭ превышала 60 мм в час).

Обследуя в нашей клинике детей с опухолью печени, Ю.В.Пашков (1976) сравнил биохимические показатели при опухолях печени с показателями при других злокачественных опухолях. На основании анализа он сообщил, что билирубинемия (особенно за счет свободного билирубина) при опухолях печени возникает чаще, чем при других опухолях. Нередко наблюдаются гиперхолестеринемия, снижение показателей сулемовой пробы и повышение активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ). Общей для детей с опухолями печени и другими новообразованиями явилась гипоальбуминемия. Ю.В.Пашков отметил, что изменение содержания большинства электролитов в сыворотке крови у детей с опухолями печени возникает так же часто, как и при других опухолях. Наблюдается увеличение суточной экскреции электролитов (особенно калия) и общего азота с мочой.

Ведущим лабораторным тестом в диагностике опухолей печени у детей является реакция на альфа-фетопротеин (реакция Абелева-Татарина). Гепатобластомы примерно в 90% наблюдений имеют сывороточный уровень альфа-фетопротеина (АФП) выше 1-3 г/л и средний уровень, на порядок превышающий средний уровень у взрослых. То же бывает и при гепатоцеллюлярном раке.

Рентгенологическая диагностика при опухолях печени, как, пожалуй, при всех опухолях у детей, является решающим методом. Обзорный снимок брюшной полости указывает на увеличение тени печени, изменения ее контуров. На обзорной рентгенограмме брюшной полости можно обнаружить на фоне увеличенной тени печени кальцификаты (J.Sorsdahl et al., 1967). Обычно они множественные, имеют различную форму и плотность. Такие обызвествления наблюдаются лишь при гемангиомах (S.Novy et al., 1974). Кальцификаты при гемангиомах чаще линейной или округлой формы. Иногда при нейробластомах они могут проецироваться на тень печени, симулируя ее опухоль (А.Ф. Бухны, 1972). М.Ross (1965) описывает наблюдение за 2 больными, у которых метастазы нейробластомы в печень имели множественные кальцификаты.

Внутривенная урография проводится при подозрении на опухоль печени с целью дифференциальной диагностики для исключения забрюшинно расположенных опухолей - нефробластомы, нейробластомы. При краевом расположении опухоли ценным становится рентгенологическое исследование в условиях пневмоперитонеума.

При спленопортографии выявляются новообразования печени в паренхиматозной фазе. На флебограммах в сосудистой фазе при злокачественных опухолях печени может быть выявлена разнообразная деформация вен: их смещение, сужение просвета, наличие бессосудистых зон и "ампутация". Ю.В.Пашков (1977) при анализе спленопортограмм выявил следующее: 1) изменения направления сосудов; 2) деформацию внутripеченочных разветвлений воротной вены с образованием бессосудистых зон в ткани печени; 3) деформацию контуров и сужение основных стволов селезеночной и воротной вен.

Наиболее информативным методом исследования опухолей печени является ангиография. При ангиографическом методе исследования при опухолях печени выявляется патологическая сосудистая сеть патологические сосуды, имбибиция всей опухоли или ее участков контрастным веществом, смещение аорты, чревного ствола и общей печеночной артерии, расширение питающих опухоль артерий, смещение правой и левой печеночных артерий, расщепление внутриорганных разветвлений артерий, удлинение ветвей правой и левой печеночных артерий "ампутацию" левой печеночной артерии, расширение селезеночной артерии, добавочные артериальные сосуды, опухоли, сдавление магистральных сосудов (артерий), внутриорганных разветвлений печеночных артерий. Разумеется, эти признаки наблюдаются у разных больных, но всегда при опухолях печени присутствует та или иная совокупность описанных признаков. При солитарных опухолевых узлах питающие их артерии, обгибая новообразование, как бы окаймляют его, делая рентгенологическую картину весьма наглядной. При узловатой форме опухоли (которая часто встречается у маленьких детей) можно наряду с дополнительным сосудом наблюдать "амі гута] шю" внутриорганных разветвлений печеночной артерии.

По ангиографической картине не всегда можно дифференцировать злокачественную и доброкачественную опухоли печени, однако некоторые авторы (J.Bigot et al., 1971; M.Vidmonte et al., 1973; H.Goldstein et al., 1974) указывают, что отсутствие

обрывов сосудов и относительный порядок сосудистой сети, четкость очертаний наряду с клиническими данными позволяют предположить до операции доброкачественный характер опухоли.



Рис. 87. Гепатобласторма. Ангиограмма.

Сканирование печени основано на способности этих клеток избирательно поглощать из крови коллоидные частицы радиоизотопных препаратов. Основным сканографическим признаком злокачественных новообразований печени считается наличие на сканограмме дефекта накопления препарата, который может быть единичным или множественным. Дефект накопления обусловлен разрушением ткани. Печени опухолевым процессом или сдавлением внепеченочным образованием. При злокачественных новообразованиях дефект наполнения имеет нечеткие контуры,

изменяется форма, увеличены размеры органа. При радиоизотопных исследованиях печени, наряду с определением очаговых поражений, большое значение придается изучению сканограмм для выявления внепеченочных образований, сдавливающих печень. В таких случаях на сканограммах печени отмечаются изменения, которые характерны для очаговых поражений, наличие дефекта накопления препарата, иногда полностью отсутствует изображение целой доли на стороне поражения, контуры сканограммы печени бывают ровными, при прорастании нечеткими. В результате компрессии печени изображение органа часто раздваивается. Одним из признаков внепеченочного новообразования служит накопление препарата в селезенке, обусловленное сдавлением опухолью печеночных сосудов (Р.И.Габуня, 1980). Предложена для диагностики опухолей печени и ультразвуковая биолокация, однако опыт применения имеется лишь у детей старше 1 года.

Пункционная, или игловая, биопсия печени широко применяется и достаточно информативна при диффузных поражениях печени у детей, при опухолях печени она проводится реже. Мы, как и другие авторы (ГАБаиров и др., 1970; Н. Bloom, et al., 1975; Е. Kasai, М. Watahabe, 1976), считаем биопсию печени непоказанной главным образом из-за опасности возможного кровотечения (и мы наблюдали такой случай).

Мальчик Н., 11 лет, поступил в клинику с диагнозом опухоль печени (до поступления находился в отделении детской гематологии с подозрением на острый лейкоз). При поступлении состояние ребенка тяжелое, бледен, пониженного питания. Живот мягкий, в эпигастральной области - видимое на глаз опухолевидное образование размерами 11x7 см, плотное, гладкое, неподвижное, смещенное от средней линии живота влево. Произведено сканирование печени - выявлено крупноочаговое поражение левой доли. При рентгенографии обнаружено объемное образование левой доли печени. В связи с отрицательной реакцией на альфа-фетопротеин и положительной реакцией на австралийский антиген у мальчика заподозрен цирроз печени. Под наркозом произведена пункционная биопсия печени иглой Сильвермана. Через 10 минут после процедуры состояние ребенка резко ухудшилось, появились выраженная бледность кожных покровов, слабый частый пульс, однократная рвота, поверхностное дыхание, артериальное давление 50/0 мм рт. ст. Диагностировано внутрибрюшное кровотечение. Ребенок экстренно оперирован. Из брюшной полости удалено 3 литра сукровичной жидкости (жидкой и в сгустках). В центре опухоли, которая занимала всю левую долю печени, в месте пункционной биопсии обнаружен сильно кровоточащий сосуд диаметром около 3 мм.

Кровоточащий сосуд ушит, в связи с тяжелым состоянием ребенка операция на этом закончилась. Состояние мальчика длительное время оставалось тяжелым. Через 3 месяца после пункционной биопсии и проведения интенсивной инфузионно-анаболической терапии произведена левосторонняя гемигепатэктомия. Гистологическое исследование - высокодифференцированная гепатокарцинома на фоне хронического гепатита. Послеоперационное течение гладкое, лекарственное и лучевое лечение не проводились. Выписан из клиники спустя 12 дней в удовлетворительном состоянии. Через 5 лет (осмотрен в 1978 г.) мальчик практически здоров.

Мы считаем, что игловую биопсию печени не рекомендуется делать больным, у которых возможна радикальная операция, т.к. может возникнуть диссеминация опухолевых клеток вдоль пути иглы и в брюшную полость. Мы также относим к числу противопоказаний для проведения пункционной биопсии геморрагический синдром (по клиническим и лабораторным данным), желтуху с подозрением на внепеченочную закупорку желчных путей длительностью более 5-6 недель, нагноительные процессы в печени, эхинококкоз печени в любой его форме, застойную печень при сердечной недостаточности, перикардите или тромбозе печеночных вен, тяжелое коматозное состояние больного.

К пункционной биопсии печени при опухоли печени у детей следует прибегать лишь в тех крайне редких случаях, когда имеется подозрение на опухоль печени, все диагностические методы оказались бессильными, а диагностическая лапаротомия по каким-либо причинам не может быть произведена.

Обычно пункцию печени рекомендуют осуществлять в 9-м или -10-м межреберья по правой задней подмышечной линии. Однако выбор места пункции может быть различным при очаговых поражениях. Желательно производить пункционную биопсию в месте наибольшей выпуклости печени (Ю.В.Пашков, 1977).

В остальных случаях при опухолях печени у детей пункционную биопсию следует признать противопоказанной, так как в настоящее время у врача имеется в распоряжении много достаточно информативных методов дооперационного обследования.

Лапароскопию мы считаем показанной лишь в тех редких случаях, когда окончательно нельзя отвергнуть диагноз опухоли, хотя большинство данных указывает на диффузное неопухолевое поражение. Лапароскопия имеет у детей много противопоказаний и к ним относятся заболевания органов грудной полости (сердца, легких, плевры), заболевания, сопровождающиеся повышенной

кровоточивостью, ожирение, выраженные гормональные нарушения, острые воспалительные процессы и абсцессы брюшной полости, гнойничковые поражения кожи, метеоризм, спаечный процесс, диафрагмальная грыжа (Н.Л.Куш и др. 1973; Г.Д.Кошуг, 1976). Следует еще указать, что информация, полученная при этом исследовании, не всегда бывает достаточно убедительной и полной. Некоторые отделы печени при лапароскопии не могут быть обследованы, так как недоступны для обзора с помощью лапароскопа (даже во время оперативного вмешательства при осмотре подозрительных участков приходится надсекать связки печени). Лапароскопия не позволяет обнаружить опухолевые узлы, расположенные в толще печени, которые выявляются на ангио- и сканограммах. Следует помнить и об осложнениях лапароскопии (подкожная и предбрюшинная эмфизема, медиастинальная эмфизема, пневмооментум, пневмоторакс, газовая эмболия, кровотечения, перфорация кишечника, нагноение раны и т.д. (Н.Л.Куш, А.Д.Тимченко. 1973).

Лапаротомия является завершающим этапом и наиболее информативным методом диагностики опухоли печени. Ее необходимо детально готовить, проводить только в тех учреждениях, где оборудование, анестезиологическое обеспечение и квалификация хирурга позволят провести радикальное оперативное вмешательство - правостороннюю или левостороннюю гепатэктомию. Необходимо перед операцией подробно объяснить ситуацию родителям и заручиться их согласием при медицинских показаниях превратить диагностическую лапаротомию в лечебную. Методика операции и анестезиологическое пособие подробно описаны в монографии Л.А.Дурнова "Опухоли печени у детей" (1980).

Дифференциальная диагностика опухоли печени у ребенка включает цирроз печени (гепатит в анамнезе, увеличение печени равномерное, края острые, плотные, болезненные, резкая бледность кожи, длительный субфебрилитет, снижение аппетита до анорексии, тошнота, потеря массы тела, гепатолиенальный синдром с кровотечениями из пищевода, отеками, асцитом, зудом кожи, петехиями, увеличение содержания бета-глобулинов, всегда отрицательная реакция на альфа-фетопротеин), лимфогранулематоз (волнообразная и гектическая температурная кривая, потливость, зуд кожи, потеря массы тела, увеличение шейных, надключичных, подмышечных, медиастинальных, паховых лимфатических узлов, печени и селезенки, желтуха или пепельно-серый колорит кожи,

гранулоцитоз, эозинофилия, сдвиг влево, ускоренная СОЭ, увеличение гаптоглобина, церулоплазмينا, альфа-2-глобулинов, фибриногена, диагностические клетки Березовского-Штернберга-Рид в пунктате лимфатического узла и в биоптате), непаразитарные и паразитарные кисты печени (четкий округлый дефект в печени при рентгенологическом и радиоизотопном исследовании ее, округлое с гладкой поверхностью новообразование в печени, малоподвижное, безболезненное, эластичное), эхинококк печени (эндемичная местность - Средняя Азия, Башкирия, Крым, Закавказье и др., потеря аппетита, тошнота, рвота, тупые боли в правом подреберье, положительная реакция Кацони, эозинофилия, округлая аваскулярная зона при ангиографии, округлый дефект при сканировании, отсутствие реакции на альфа-фетопротеин), абсцесс печени (озноб, лихорадка до 40 С к вечеру, бред, гектическая температура, нарастающие боли в правом подреберье, болезненная пальпация живота, увеличение печени, напряжение мышц, быстрое, часто молниеносное течение, терминальные асцит и желтуха, резкая интоксикация), кисту селезенки (боли в верхней левой половине живота, запоры, тошнота, спленомегалия, специфические изменения при спленопортографии и целиакографии), "острый живот" и пр.

Н.Н.Шег (1967), J. Novy, S. Wallace (1974), A. Bloom и соавт. (1976) считают, что при той точности диагноза, которую дает селективная аортография и другие рентгеноконтрастные методы исследования, обсуждение дифференциальной диагностики становится "несколько академичным". Исключение составляют нефробластома и нейробластома.

Нередко при правосторонней нефробластоме ставится диагноз опухоли печени и наоборот. Обычно уже внутривенная урография рассеивает диагностические сомнения. Если же они остаются, ангиография позволяет поставить правильный диагноз. В крайне редких случаях приходится прибегать к диагностической лапаротомии, как и в некоторых случаях дифференциального диагноза с другими поражениями почек.

Наиболее трудно дифференцировать опухоли печени и нейрогенные опухоли забрюшинного пространства. Это связано не только с локализацией опухоли, но и с нередким прорастанием и метастазированием у маленьких детей нейробластомы в печень, иногда сдавлением желчных путей, иногда отсутствием выраженных поражений почки, наличием кальцификатов. При дифференциальном диагнозе следует учитывать, что обычно при

нейробластоме резко страдает общее состояние ребенка, резко выражена анемия, увеличена СОЭ, повышена секреция катехоламинов с мочой, нередко метастазирование уже в самом раннем возрасте (в кости, костный мозг, шейные и надключичные лимфатические узлы). Как мы уже указывали, следует помнить, что при опухолях печени на рентгенограммах могут определяться такие же обызвествления, как и при нейрогенных опухолях. При больших нейробластомах, особенно располагающихся в правой половине живота, экскреторная урография, а также радиоизотопное исследование могут оказаться бессильными. При большой нейробластоме, сдавливающей печень, сканография не всегда позволяет дифференцировать нейробластому и опухоль печени. Именно поэтому методом выбора при проведении дифференциального диагноза между нейробластомой и опухолью печени является абдоминальная аортография. К сожалению, в крайне сложных ситуациях, когда нейробластома прорастает в печень или резко сдавливает ее, абдоминальная аортография также не может дать четких указаний. В таких случаях приходится прибегать к диагностической лапаротомии.

Лечение. Хирургическое лечение остается пока единственным реальным методом, дающим надежду на выздоровление при опухолях печени, как доброкачественных, так и злокачественных (исключение составляют, пожалуй, лишь кавернозные гемангиомы, тотально поражающие печень). При проведении оперативного вмешательства следует учитывать возраст ребенка, ибо он является одним из важнейших факторов риска при опухолях печени. По данным нашей клиники (АИ.Салтанов, 1975), из 4 детей, погибших после резекции левой или правой половины печени, 3 были в возрасте до 1 года.

При операциях на печени всегда возможна кровопотеря в той или иной степени, а дети в возрасте до 1 года крайне плохо переносят ее. Они реагируют и на небольшую кровопотерю, не говоря уже о большой. У одного ребенка, оперированного нами, была повреждена нижняя Полая вена, в результате чего кровопотеря составила 800 мл. Форсированная трансфузия того же объема крови не оказалась адекватной по времени, в результате чего у ребенка развились циркуляторные осложнения и остановка сердца. У 2 других детей в связи с большой травматичностью операции на печени (правосторонняя гепатэктомия) коррекция сдвигов гидроионного баланса представляла большие трудности (как у

маленьких детей при больших операциях вообще), что в условиях токсического послеоперационного периода сопровождалось олигурией, набуханием мозга и закончилось летально.

Риск, связанный с возрастом, можно снизить за счет проведения интенсивной терапии. В нашей клинике коррекцию метаболических сдвигов при операциях по поводу опухолей печени детально разработал А.И.Салтанов (1980). Им же детально разработаны методики ведения операции (предоперационный период, наркоз, послеоперационный период) при опухолях печени у детей.

Хирургическое лечение опухолей печени с успехом проводится даже у новорожденных. М. Tuonenen и соавт. (1976) сообщают о девочке с кавернозной ангиомой печени, которой в возрасте 3 недель с хорошим эффектом произведена резекция левой доли печени, селезенки и большого сальника.

Оперативное лечение опухолей печени у детей дает лучшие результаты, чем у взрослых. Это связано не только с более доброкачественным течением опухолевого процесса у детей (преобладание гепатобластом), но и с некоторыми анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Доказано, что новорожденные и грудные дети, а также дети более старшего возраста могут перенести удаление 80 % печеночной ткани при адекватном анестезиологическом обеспечении и правильной технике оперативного вмешательства (E. Kasai, M. Watanabe (1975). Установлено, что печень быстро регенерирует после резекции и восстанавливает свой первоначальный объём в течение 6 месяцев (D. Aronson et al., 1970; J. Sinn, 1970; H. Samuels et al., 1970). Клинический опыт показывает, что регенерация после резекции печени у детей протекает быстрее, чем у взрослых. (E. Kasai, M. Watanabe (1975), анализируя свои наблюдения, а также наблюдения других авторов, считают, что лобэктомия, гемигепатэктомия и расширенная правая гемигепатэктомия должны быть методами выбора при лечении опухолей печени у детей. Мы присоединяемся к этому мнению.

Техника оперативного вмешательства при опухолях печени у детей детально описана многими авторами, в том числе и нами.

Установлено, что после радикальных операций выживает не менее 30% детей и не более 10% взрослых. Если же учесть, что процент радикальных операций у взрослых гораздо ниже, чем у детей, то различие становится еще более явным.

Лучевое лечение может оказаться эффективным при гемангиомах печени. А.А.Гранов, Н.Н.Петровичев (1977) указывают на особую чувствительность гемангиом печени к лучевому лечению и предлагают суммарную дозу не более 20 Гр. Об эффективности лучевой терапии при гемангиомах печени у детей сообщают E.Kasai, M.Watanabe (1975), J. Lemerle (1975). Авторы указывают, что в некоторых случаях кавернозных гемангиом печени у детей может быть достигнуто полное излечение при дозе, не превышающей 10 Гр. Н.Roland, S.Drucher (1979) отмечают, что такие доброкачественные опухоли, как гемангиомы, солитарные гемангиомы, хорошо поддаются лучевому лечению.

Лекарственная терапия может быть также предложена при гемангиомах печени. В последние годы сообщается об успешном лечении гемангиом стероидными гормонами (Д.Г.Гасанов, 1980). Н.Tolokian (1970) сообщил о том, что стероидная терапия резко улучшает состояние детей с гемангиомами печени, снимает явления сердечной недостаточности и гепатомегалии. Он рекомендует сочетать стероидную терапию кавернозных гемангиом с последующей перевязкой печеночной артерии.

О благоприятных результатах лечения гемангиом печени у детей сообщают ряд авторов. Даже при обширном поражении при невозможности провести радикальное лечение возможен благоприятный исход. F.Sloris и соавт. (1975) наблюдали 6 детей в возрасте от 1 дня до 3 месяцев с гемангиомами печени. Период наблюдения - от 3 месяцев до 2 лет. 4 больных получали консервативное лечение: препараты наперстянки, стероиды, лучевое лечение. Состояние их улучшилось, 1 ребенку произведена резекция зоны поражения с хорошим результатом. Умер 1 больной от сердечной недостаточности. Hoffman и соавт. (1981) описан случай самопроизвольного излечения гемангиоэндотелиомы у грудного ребенка. Подобные наблюдения у детей не единичны.

В заключение следует отметить, что при опухолях печени особенно важна своевременная диагностика, ибо только хирургическое вмешательство может вылечить ребенка, а оно возможно лишь в том случае, если Поражена лишь одна из долей печени. Дети, перенесшие радикальную операцию по поводу злокачественной опухоли печени, становятся практически здоровыми.

ЛИТЕРАТУРА

Абезгауз А.М. Редкие заболевания в детском возрасте. Л., 1975.

Алексеевских И. Г., Иванова Н.М., Столярова В.К. Два наблюдения феохромоцитомы у детей. "Вопросы охр. матер, и детства", 1983, №12, с. 47-48.

Ахмедов Б.П. Опухоли у детей. Методические рекомендации к практическим занятиям по онкологии. Душанбе, 1986.

Ахмедов Б.П., Дурное Л.А., Бухны А. Ф. Метастатические опухоли костей у детей. Душанбе, 1986.

Басе М.М., Глузман Д. Ф. Злокачественные опухоли у детей. Ташкент, 1967.

Блохин Н.Н. Деонтология в онкологии. М., 1977.

Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М., Медицина, 1984.

Богомильский М.Р., Яблонский С.В. Доброкачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух и носоглотки в детском возрасте. "Вестник оториноларингологии", 1999, № 1, с. 58-62.

Волков М.В. Первичные опухоли костей у детей. М., 1952.

Волков М. В. Первичные опухоли костей у детей. М., 1962.

Волков М.В. Болезни костей у детей. М., 1974.

Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М., Медицина, 1979.

Володина Г.И., Логинова А.Я. Лимфогранулематоз у детей. Казань, 1970.

Воронцов И.М., Курачева Н.А., Миронович Б.К. Острый лейкоз у детей. Л., 1972.

Герасименко В.Н. Реабилитация онкологических больных. М., 1977.

Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., Медицина, 1982.

Гилязутдинова З.Ш., Капелюшик Н.Л., Фаттахова Ф.А. Опухоли яичников у женщин и в детском и подростковом возрасте. Казань, 1994.

Глузман Д. Ф. и др. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов. Киев, 1993.

Годорожа Ц-Д-, Годорожа Н.М. Опухоли головы и шеи у детей. Кишинев, 1981.

Голдобенко Г.В., Дурное Л.А., Абдрахманов Д. Детская радиологическая онкология. Агма-Ата, 1991.

- Головин Д.И.* Атлас опухолей человека. М., 1975.
- Головин Д.И.* Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. Л., 1982.
- Гололобов С.А.* Комплексное лечение детей, больных лимфогранулематозом. Автореф.дисс.канд.мед.наук. - Киев, 1989.
- Гользанд И.В., Благовещенский Г. С.* Хронический вирусный гепатит у детей. Л., 1978.
- Грицман Ю.Я.* Диагностические и тактические ошибки в онкологии. М., 1981.
- Громов А.П.* Врачебная деонтология и ответственность медицинских работников. М., 1969.
- Груntenко Е.В.* Иммуитет и возникновение злокачественных опухолей. Новосибирск, 1976.
- Дарьялова С.Л., Чисов В.И.* Диагностика и лечение злокачественных опухолей. - М.: 1993.
- Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н.* Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1993 г. - М., 1995.
- Дворяковский И.В.* Эхография внутренних органов у детей. - М: 1994.
- Денисов Л.Е., Курдина М.И., Потеекаев Н. С, Володин В.Д.* Активное выявление злокачественных новообразований кожи. М.: 1995.
- Детские болезни. Под ред. Тура А.Ф., Тарасова О.Ф., Шабанова Н.П., изд.2. М., 1985.
- Детская рентгенология. Под ред. Переслегина И.А. М., 1976.
- Дильман В.М.* Большие биологические часы. М., 1982.
- Дурное Л.А.* Злокачественные опухоли почек у детей. М., 1967.
- Дурное Л.А.* Лечение опухолей у детей. М., 1973.
- Дурное Л.А.* Опухоли у детей. М., 1975.
- Дурное Л.А.* Опухоли печени у детей. М., 1980.
- Дурное Л.А.* Опухоли у детей. МЗ СССР, М., 1982.
- Дурное Л.А.* Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М., 1984.
- Дурное Л.А.* Опухоли у детей. Л., 1985.
- Дурное Л.А., Ахмедов Б.П., Бухны А. Ф.* Педиатрическая онкология. Душанбе, 1986.
- -
- Дурное Л.А., Ахмедов Б.П., Бухны А.Ф.* Редкие опухоли у детей.-Душанбе, 1997. - >
- Дурное Л.А., Бухны А.Ф., Лебедев В.И.* Опухоли забрюшинного пространства в брюшной полости у детей. М., 1972.

Thomas E.D., Fefer A., Buckner CD. et al. Current states of bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. *Blood*, 1977,49,671.

Thompson M.R., Emmanuel I.G., Campbell M.S. et al. Extrarenal Wilm's Tumors. *J. Pediatr. Surg.*, 1973, 8, 37.

Traggis P., Jaffe N., Tefft M. et al. Successful treatment of Wilm's tumor with Intracranial metastases. *Pediatrics*, 1975, 56,472.

Traggis P., Jaffe N., Vawter G. et al. Non-Hodjkin's lymphoma of the head and neck in childhood. *J. Pediatr.*, 1975, 87, 933.

Tuononen S., Klintrup H.E., Heikknen E., Juhala E. Resectable hepatic megalohemangioma in the new bom infant. *Z. Kinder chir. und Grenzgeb.*, 1976,18, 3, 265-270.

Van Eysl. The dying child. *S. Afr. Cancer Bull.*, 1975, 19, 2, 75-76.

Van Eys I., Fluxner I.M. Transiet spontaneous remission in a case of untreated congenital leukemia. *Am. J. Dls. Child.*, 1969, 118, 507.

VogelM. Maligne non-Hodjkin Lymphome in Kindesalter. *Klin. Padiat.*, 1978,190,2,214-217.

Waismann L, Cooper P.H. Renal neoplasms of the newborn. *J. Pediatr. Surg.*, 1970,5,437.

Weather all D. I., Edwards LA., Donohoe W.T.A. Haemoglobin and red cell enzyme changes in juvenile myeloid leukemia. *Brit. Med. J.*, 1968, vi, 679.

Wilbur J.R. Rehabilitation of children with cancer. *Cancer*, 1975, 96, suppl.2,809-812.

Williams A., Olufemi Tumors of childhood in Ibadan, Nigeria. *Cancer*, 1975, 36, 2, 370-378.

Willis RA. Pathology of tumors. London, 1953.

Wilson CB. Diagnosis and surgical treatment of childhood brain tumors. *Cancer*, 1975,35,950.

WollnerN., ExelbyPh., Woodruff J.M., Cham W.C., Murphy M.L., Levis J., Jr. Malignant ovarian tumors in childhood. Prognosis in relation to initial therapy. *Cancer*, 1976, 37, 4, 1953-1964.

Wren M., Meeke R., Davenport L et al. Effects of nitrous oxide on the respiratory pattern of spontaneously breathing children anesthesia. A compaterized study. *Brit. J. Anaesth*, 1984, 56, 8, 881-898.

Yong L.L., Jr., Miller R. W- Incidence of malignant tumors in U.S. Children. *J. Pediatr.*, 1975,86,254.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
-------------------	---

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Глава первая. Становление онкологии как науки	4
Глава вторая. Организация онкологической помощи в России после 1917 года	16
Глава третья. Этиология и эпидемиология опухолей у детей.	
Глава четвертая. Морфология опухолей у детей.....	26
Глава пятая. Деонтология в детской онкологии.....	44
Глава шестая. Обезболивание в детской онкологии.	60
Глава седьмая. Особенности диагностики опухолей у детей.	70
Глава восьмая. Особенности лечения опухолей у детей.....	86
Глава девятая. Профилактика и лечение реакций и осложнений, развивающихся при комплексном лечении опухолей у детей.	98
Глава десятая. Реабилитация детей с опухолями.	111
Глава десятая. Реабилитация детей с опухолями.	139

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глава одиннадцатая. Лейкозы	146
Глава двенадцатая. Лимфосаркома.....	196
Глава тринадцатая. Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)...	225
Глава четырнадцатая. Гистиоцитозы.	266
Глава пятнадцатая. Опухоли головного мозга.	286
Глава шестнадцатая. Нейробластома (опухоль Вильмса)....	303
Глава семнадцатая. Нейробластома.	342
Глава восемнадцатая. Опухоли костей.	367
Глава девятнадцатая. Опухоли мягких тканей.	397
Глава двадцатая. Ретинобластома.	417
Глава двадцать первая. Опухоли половых органов.	427
Глава двадцать вторая. Тератоидные опухоли.	444
Глава двадцать третья. Опухоли печени.	453
Литература	476