



Компания «Интермед» занимается поставками медицинского оборудования в лечебные учреждения по всей России. Мы осуществляем поставки широкого спектра сложного оборудования для хирургии и реанимации, рентгенологии и томографии, акушерства и гинекологии, физиотерапии и реабилитации, а также ультразвуковых аппаратов и лабораторного от лидирующих производителей. Наши преимущества:

- доступная стоимость – всегда низкие цены на поставляемое оборудование;
- высокое качество – поставка высококлассного оборудования от ведущих мировых производителей;
- быстрая доставка – оперативная доставка товара по всей России в четко установленные сроки;
- сервисное обслуживание – монтаж оборудования и техническая поддержка в период эксплуатации.



Ipser – международная группа специализированных биотехнологических компаний, которая реализует решения в области улучшения качества жизни пациентов и создания инновационных препаратов для лечения заболеваний, вызывающих потерю трудоспособности. В России Ипсен присутствует с 1993 года. Здесь представлены 8 лекарственных препаратов и 8 медицинских изделий компании, применяемых в сфере специализированной помощи, включая онкологию, неврологию, редкие заболевания и эстетическую медицину. В штате компании – около 250 сотрудников. Россия возглавляет кластер Ипсен в СНГ, состоящий из 10 стран.



IMS Equipment Ltd. - динамично развивающаяся компания на рынке медицинского оборудования. Основное направление деятельности компании - комплексное оснащение государственных медицинских учреждений и частных медицинских центров во всех регионах России. Мы поставляем и обслуживаем оборудование ведущих мировых брендов, таких как HITACHI, PlasmaJet, Dornier, Fujifilm, Planmed, BBraun, Canon, Richard Wolf, Siemens, GE, Hienemann, BOWA, Johnson&Johnson, MAQUET, Karl Storz, Philips и мн. др. Высокое качество поставляемого оборудования, индивидуальный и гибкий подход к каждому клиенту, комплексное решение нетривиальных задач - основные приоритеты нашей работы.



Компания «Нейропроджект» является одним из лидеров в работе с учреждениями здравоохранения в области нейрохирургии, онкологии и реанимации в России и странах СНГ. Официально представляет зарубежные компании-производители с мировым именем: Integra LifeSciences Corp. (США), Boston Scientific Neuromodulation Corp. (США), Natus Medical Inc. (США), Em-Med (Польша), Alpha Omega Engineering Ltd. (Израиль), Nakanishi Inc. (Япония), Charmant Inc. (Япония), Brainlab AG (Германия), Mectron s.p.a (Италия), Gaeltect Devices Ltd. (Великобритания), Mobius Imaging LLC. (США), Stryker Corp. (США), Rebstock (Германия). Нашими ключевыми продуктами являются комплексные решения в области медицинской техники и расходных материалов для операций на головном и спинном мозге, позвоночнике, нервах и печени, а также послеоперационном наблюдении пациентов с острыми и хроническими заболеваниями.



На протяжении 170-летней истории своего существования, немецкая компания Erbe Elektromedizin GmbH всегда являлась пионером и общепризнанным мировым лидером в области высокотехнологичного электрохирургического оборудования и комплексных рабочих станций. Наша компания занимается разработкой и производством инновационных решений в электрохирургии, водоструйной хирургии, аргоноглазменной и крио хирургии практически для всех направлений современной медицины. www.erbe-russia.com www.medical-video.com



Компания KARL STORZ – ведущий производитель эндоскопического оборудования и инструментария для различных областей хирургии. Эндоскопы, инструменты, приборы и видеосистемы от KARL STORZ более 75 лет ассоциируются с традицией, высокими технологиями и качеством.

Компания KARL STORZ представлена филиалами в 40 странах и таким образом поддерживает тесный контакт со своими клиентами.

В 1998 году компания KARL STORZ открыла филиал в Москве, который начал активную работу в России и странах СНГ. С целью продвижения продукции компания KARL STORZ постоянно участвует в основных региональных и национальных конференциях, организует и поддерживает многочисленные мастер-классы и семинары, публикует статьи в ведущих медицинских журналах и пособиях. Сегодня на территории страны ведут активную работу уже 4 Учебных Центра. Специально для посетителей Учебных центров создан портал www.endotraining.ru



УЧРЕДИТЕЛЬ:

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
ИМ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ»

V. F. VOYNO-YASENETSKY SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER
OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR CHILDREN

QUANTUM SATIS

МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

MEDICAL MAGAZINE

РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

№ 1
ТОМ VI

2023



QUANTUM SATIS

МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

ТОМ VI, №1, 2023

РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Председатель редакционного совета

КРАПИВКИН Алексей Игорьевич – д. м. н., директор
Научно-практического центра специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

Главный редактор

ШАРОЕВ Тимур Ахмедович – д. м. н., профессор, руководитель
научного отдела Научно-практического центра специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, профессор
кафедры педиатрии ФУВ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,
профессор кафедры детской онкологии РМАНПО (Москва)

Заместитель главного редактора

НЕУДАХИН Евгений Васильевич – д. м. н., профессор, главный
научный сотрудник Научно-практического центра специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

Научный редактор

ПЕТРИЧЕНКО Анна Викторовна – д. м. н., ученый секретарь,
детский онколог Научно-практического центра специализированной
медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

Ответственный секретарь

БЕЛОКРЫЛОВ Иван Александрович – специалист по связям
с общественностью и СМИ Научно-практического центра
специализированной медицинской помощи детям
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

Технический редактор

ФОМЕНКО Наталья Дмитриевна

Редакция

Выпускающий редактор – КОВАЛЁВА Ирина Владимировна

Корректор – ДАНИЛОВА Наталья Владимировна

Дизайн и верстка – СУЧКОВА Мария Владимировна

Адреса редакции и издателя: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, дом 38.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 17.10.2017.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77 – 71384.

ISSN печатной версии – 2588-0128.

Отпечатано в ИП КИРПИЧЕВ А.В.

г. Москва, ул. Адмирала Руднева, дом 12.

Дата выхода в свет: 19.04.2023. Тираж 100 экземпляров.

Цена свободная. Все права защищены.

Перепечатка материалов журнала невозможна

без письменного разрешения редакции. Редакция журнал

не несет ответственности за достоверность информации

в материалах, опубликованных на правах рекламы.

Материалы печатаются в авторской редакции.

Иллюстрации – Adobe Stock и Freerip.

18+

Редакционная коллегия

АЙВАЗЯН Сергей Оганесович — к. м. н., главный научный сотрудник, руководитель группы резистентных форм эпилепсии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ВОРОНА Любовь Дмитриевна — к. м. н., руководитель группы неонатологии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ЖИЛИНА Светлана Сергеевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

КАЗЕРОВА Елена Викторовна — главная медицинская сестра Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

КОЖАНОВА Татьяна Викторовна — к. м. н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва), врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ЛАПТЕВ Виктор Борисович — к. и. н., ведущий научный сотрудник, руководитель службы по связям с общественностью и СМИ Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

СЕДНЕНКОВА Татьяна Андреевна — ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Международного института психосоматического здоровья и Международного центра охраны здоровья (Москва)

СИДОРЕНКО Евгений Евгеньевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник, офтальмолог Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

СИМОНОВСКАЯ Хильда Юрьевна — ассистент кафедры педиатрии, специалист по лучевой диагностике, педиатр Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (Москва)

СОКОЛОВ Павел Леонидович — д. м. н., ведущий научный сотрудник, детский невролог, руководитель Центра клинических исследований Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ТИГАНОВА Ольга Александровна — к. м. н., главный внештатный детский специалист-онколог ДЗМ, онколог-гематолог Морозовской детской городской клинической больницы (Москва)

ШАВЫРИН Илья Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник, травматолог-ортопед Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

Редакционный совет

БУРКОВ Игорь Витальевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель группы реконструктивной и пластической хирургии Научно-практического центра

специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ВОЛОДИН Николай Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (Москва)

ЗЫКОВ Валерий Петрович — д. м. н., профессор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва)

ИВАНОВА Надежда Михайловна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая онкологическим отделением Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

ИЛЬЕНКО Лидия Ивановна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, декан педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва)

КАСТЕЛЛИ Энрико — директор Департамента нейрореабилитации и роботехники Детской больницы «Бамбино Дезде» (Рим, Италия)

КАТАНАЕВ Владимир Леонидович — полный профессор и заведующий кафедрой трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра клеточной физиологии и метаболизма факультета онкогематологии, Женевский университет (Женева, Швейцария). Д. б. н., профессор, заведующий Лабораторией фармакологии природных соединений Школы биомедицины, ДВФУ (Владивосток)

ОЧКУРЕНКО Александр Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова (Москва)

ПРИТЫКО Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии с курсом черепно-лицевой хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Москва)

РАЗУМОВСКИЙ Александр Юрьевич — д. м. н., профессор, главный внештатный детский специалист-хирург ДЗМ, заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ», заведующий кафедрой детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва)

РОЗИНОВ Владимир Михайлович — д. м. н., профессор, зам. председателя президиума Российской ассоциации детских хирургов, директор НИИ хирургии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва)

СЕМЁНОВА Жанна Борисовна — д. м. н., главный внештатный детский специалист-нейрохирург ДЗМ, руководитель отделения нейрохирургии и нейротравмы Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии (Москва)

СЕРГЕЕНКО Елена Юрьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой реабилитологии и физиотерапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (Москва)

ТАЛОШИ Дьюла — заведующий педиатрическим отделением больницы города Кечкемет, клиники Университета Сегед (Венгрия)

УЧРЕДИТЕЛЬ: ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ИМ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ»

СОДЕРЖАНИЕ

ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

Кучер М.А., Швецов А.Н., Салтыкова Н.Г., Кулагин А.Д.
ЧРЕСКОЖНАЯ ГАСТРОСТОМИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

8



Потехина Е.В., Василенко О.Ю., Голикова З.Н.
ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
ГАСТРОСТОМЫ: ПОКАЗАНИЯ, ТЕХНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

11

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ

**Савлаев К.Ф., Петриченко А.В., Шавырин И.А., Иванова Н.М.,
Шароев Т.А.**
ОСТЕОСАРКОМА ЛОПАТКИ У ДЕВОЧКИ ДЕСЯТИ ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

14



**Иванова Е.А., Петриченко А.В., Савлаев К.Ф., Шавырин И.А., Шароев Т.А.,
Юрченко М.Ю., Иванова Н.М.**
АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОЗДНЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

17

**Абрамов А.А., Иванова Н.М., Петриченко А.В., Неудахин Е.В.,
Маркова С.И., Юрченко М.Ю., Шароев Т.А.**
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНЫХ
ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

20

**Поляков В.Г., Бойченко Е.И., Сусулева Н.А., Нечушкина И.В., Иванова Н.М.,
Шароев Т.А., Валиев Т.Т.**
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ РМАНПО И ЕЁ РОЛЬ
В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ ВРАЧЕЙ

24

Адуева У.Г., Шароев Т.А., Иванова Н.М., Юрченко М.Ю.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ РАБДОИДНОЙ ОПУХОЛИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

28

**Крянев А.М., Щербенко О.И., Антоненко Ф.Ф., Иванова Н.М.,
Регентова О.С., Зелинская Н.И., Шевцов А.И., Сидибеев Н.**
ВАРИАНТ ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОЙ
МАССИВНОЙ ОСТЕОСАРКОМОЙ ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ

31



Шароев Т.А., Нишонов Д.К., Адуева У.Г., Погосова А.Р.

УДАЛЕНИЕ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕРМИНОГЕННО-КЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КРЕСТЦОВОКОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ У НОВОРОЖДЕННОЙ

34

Шароев Т.А., Савлаев К.Ф., Рохоев М.А., Нишонов Д.К., Адуева У.Г.

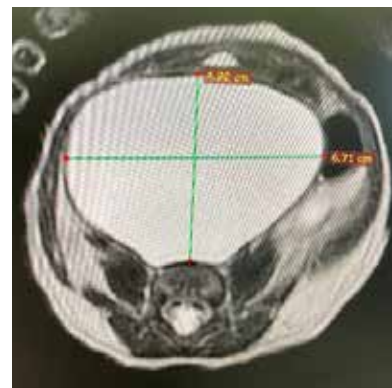
УДАЛЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ МАЛОГО ТАЗА С ПАХО-ВО-ПОДВЗДОШНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ У РЕБЕНКА ПЯТИ С ПОЛОВИНОЙ ЛЕТ

38

Нишонов Д.К., Шароев Т.А., Иванова Н.М.

РАБДОМИОСАРКОМА МАЛОГО ТАЗА У МАЛЬЧИКА ДЕВЯТИ ЛЕТ
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

42



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Будейкина Л.С., Сарафанова М.Е., Пряников П.Д., Притыко А.Г.

РУБЦОВЫЙ СТЕНОЗ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ.
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

45

Сарафанова М.Е., Богородицкая А.В., Притыко А.Г.

ТАКТИКА И СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА

49



НЕЙРООНКОЛОГИЯ

**Шайсултанова О.Г. Желудкова С.Ф., Полушкина О.Б., Романов П.А.,
Крапивкин А.И.**

РАДИОИНДУЦИРОВАННЫЙ НЕКРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПОСЛЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

52

**Шаповалов А.В., Желудкова О.Г., Останина И.В., Корнеев Д.Ю.,
Нестерова Ю.А., Полушкина О.Б.**

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛЕКСИФОРМНОЙ НЕЙРОФИБРОМЫ У ПАЦИЕНТА
С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

55

**Рыжова М.В., Шиманский В.Н., Панина Т.Н., Снигирева Г.П., Старовойтов Д.В.,
Тельшева Е.Н., Петрова Е.И., Гаспарян С.С., Безбородова Т.Ю.**

ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМА WHO CNS5 GRADE 3 МОЗЖЕЧКА

58



СОДЕРЖАНИЕ

Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Погорелов Д.Н., Плехотина Н.А., Кушель Ю.В., Кисляков А.Н.

ЭКСТРАНЕВРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЭПЕНДИМОМЫ В ЛЁГКИЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

60

Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Плехотина Н.А., Кушель Ю.В., Текоев А.Р.

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ ТРЕХ ЛЕТ С АТИПИЧНОЙ ТЕРАТОИД-РАБДОИДНОЙ ОПУХОЛЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

64

Плахотина Н.А., Смирнова А.В., Лаврентьева А.И., Дугаев П.А., Куплевацкая Д.И.

ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС: НЕЙРОПРОТОКОЛЫ МИБС

67

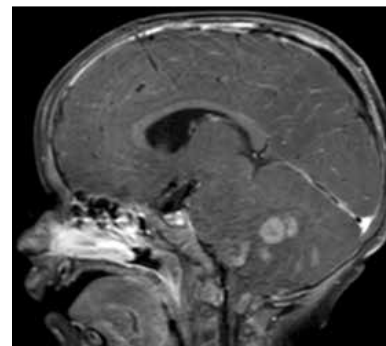
Корнеев Д.Ю., Желудкова О.Г., Полушкина О.Б., Рыжова М.В., Крапивкин А.И.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *PATZ1 MN1*

69

Постникова Т.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Полушкина О.Б., Нестерова Ю.А., Хасмагомადова Х.Э., Романов П.А., Рыжова М.В., Крапивкин А.И.

НОВЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АМПЛИФИКАЦИЕЙ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА PLAG. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

72



НЕЙРОХИРУРГИЯ

Индерейкин М.В., Асадов Р.Н., Текоев А.Р., Туманян Л.Р., Шавырин И.А., Притыко А.Г.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

76

Асадов Р.Н., Голованев П.С., Притыко А.Г.

УМЕНЬШИТЕЛЬНАЯ КРАНИОПЛАСТИКА ПРИ МАКРОЦЕФАЛИИ, ВЫЗВАННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

78



Материалы XIV научно-практической конференции «Детская медицина — 12 шагов в будущее»

Теков А.Р., Кушель Ю.В., Савин И.А.

ЦЕРВИКО-МЕДУЛЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ: ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОГЕНЕЗА, ТОПОГРАФИИ ОПУХОЛИ И РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ

80

НЕОНАТОЛОГИЯ

Деревцов В.В., Неудахин Е.В.

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ (КАРДИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

82

Думова С.В., Чугунова О.Л., Саркисян Е.А., Устенко Е.С.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

84

Левченко Л.А., Скосарева Г.А.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА

86

Неудахин Е.В., Деревцов В.В.

РАННИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЁР ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

90

Саркисян Е.А., Смольяникова А.Б., Ворона Л.Д., Левченко Л.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИАРИ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

92

Саркисян Е.А., Журавлева И.В., Макарова Л.М., Волкова А. И., Шинкаренко Л.Д., Михайлова Е.А., Потапова И.В., Ворона Л.Д.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ВТОРОГО ЭТАПА ВЫХАЖИВАНИЯ

95

Саркисян Е.А., Думова С.В., Журавлева И.В., Чугунова О.Л., Левченко Л.А., Ворона Л.Д.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ

100



ЧРЕСКОЖНАЯ ГАСТРОСТОМИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России»

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — это эффективный метод лечения ряда врожденных патологий, злокачественных заболеваний системы крови, некоторых солидных опухолей [1]. Тем не менее алло-ТГСК сопряжена с высоким риском рецидива основного заболевания, развития иммунных, инфекционных осложнений, геморрагического синдрома и полиорганной токсичности [2]. Большинство вышеуказанных осложнений провоцируют развитие белково-энергетической недостаточности — самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора сниженной общей выживаемости при алло-ТГСК [3].

Однако, характерные для реципиентов алло-ТГСК симптомы и синдромы, такие как анорексия, желудочно-кишечная токсичность, боль при мукозите, дисгевзия, синдром мальабсорбции в результате реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисбиоза кишечника, колита вирусной и бактериальной этиологии, значительно снижают терапевтические возможности и эффективность нутриционной поддержки (НП).

Целью настоящей публикации является популяризация метода малоинвазивной чрескожной эндоскопической гастростомии при алло-ТГСК.

Пациенты и методы

С 2016 года по настоящее время в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой пациентам детского возраста (7 месяцев — 18 лет) с онкогематологическими и наследственными заболеваниями установлено 14 чрескожных эндоскопических гастростом. Показаниями к гастростомии были анорексия (n=7), кахексия (n=3), синдром мальабсорбции (n=3) и церебральная недостаточность (n=1). Основными критериями, позволяющими прогнозировать низкую вероятность осложнений, были отсутствие цитопении и коагулопатии, приемлемый уровень тромбоцитов (более $50 \times 10^9/\text{л}$).

У всех пациентов применяли силиконовые рентгеноконтрастные низкопрофильные гастростомические труб-

ки MIC-KEY согласно возрасту и с удлинителем фирмы Avanos (США, дистрибьютор в России — АРТ-ЭКО), ранее реализуемые брендами Kimberly-Clark и Halyard. Эндоскопическую чрескожную инсталляцию выполняли по стандартной технологии с помощью T-образных желудочно-кишечных интродьюсеров Saf-T-Pexy (Avanos) и с анестезиологическим пособием посредством эндотрахеального наркоза [4].

Осложнения после установки и во время эксплуатации отмечены у одного пациента в виде абдоминального болевого синдрома в области послеоперационной раны.

Сроки инсталляции после алло-ТГСК составили от 77 до 1336 суток, в среднем — 422 суток. У одного больного гастростома была установлена перед ТГСК превентивно.

Нутритивный статус на момент операции гастростомии составил: кахексия (n=5), гипотрофия III степени (n=2), гипотрофия II (n=5), гипотрофия I (n=2). Длительность использования гастростомы составила от 29 до 775 суток, в среднем 234 суток. К моменту удаления гастростомы нутритивный статус остался без изменений у 7 пациентов, у 7 улучшился, и не было выявлено примеров отрицательной динамики антропометрических показателей. Гастростома была удалена в 5 случаях в связи с восстановлением достаточного естественного питания, у одного больного — в связи с провокацией позывов на рвоту при болюсном введении жидкостей. В 5 случаях гастростома использовалась до момента летального исхода, не связанного с гастростомией.

Обсуждение

Реципиенты алло-ТГСК представляют уникальную группу больных, отличающихся высокими рисками формирования кахексии, прежде всего в результате дисфункции органов пищеварительной и эндокринной систем. В данном случае одним из эффективных решений для профилактики развития недостаточности питания может быть установка гастростомы. Ключевым условием является малая инвазивность, что особенно актуально на фоне иммунодефицита, тромбоцитопении, сниженной регенераторной способности слизистых и кожных покровов, например в результате



Рис.1. Пациент Б., 9 лет. Чрескожная гастростома на фоне склеродермии. Фотография публикуется с разрешения пациента и его родителей

РТПХ. При этом наличие грубых изменений кожи по типу склеродермии априори не является гарантией развития осложнений в области гастростомической трубки (рис. 1).

Несмотря на то, что накоплен убедительный и успешный опыт чрескожной гастростомии у детей со злокачественными новообразованиями головного мозга, получающих лечение с помощью химио- и лучевой терапии, эта методика рутинно не используется при алло-ТГСК [5, 6]. Это связано с тем, что место гастростомии в протоколах НП не определено, что объясняется высокими потенциальными рисками инфекционных и геморрагических осложнений. Отсутствие точных критериев выбора данного метода доставки нутриентов как приоритетного приводят к несвоевременной – часто запоздалой – установке гастростомы.

Заключение

Опыт чрескожной гастростомии у пациентов детского возраста при алло-ТГСК ограничен, однако первые данные демонстрируют безопасность и эффективность данного метода для поддержания и улучшения показателей нутритивного статуса, в том числе при дисфункции пищеварительной системы.

Требуется продолжение исследований особенно у пациентов с хронической формой РТПХ для выявления неблагоприятных факторов развития недостаточности питания и определения чётких показаний для выполнения своевременной малоинвазивной гастростомии.

Литература

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В., Быкова Т.А., Деев Р.В., Исаев А.А. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Росс. журнал детской гематологии и онкологии.* 2016; 3 (3): 30-36. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
2. Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови М.: Практика, 2012. 1056 с. ISBN: 978-5-89816-116-3
3. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.* *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
4. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ. *Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique.* *Journal of Pediatric Surgery.* 1980; 15 (6): 872-875. DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X
5. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Меркулов Н.Н., Захаров И.В., Васильева Е.С., Грачев Н.С., Муфтахова Г.М., Усычкина А.Ю., Моисеенко Р.А., Телешева М.В., Варфоломеева С.Р. Опыт проведения нутритивной поддержки с использованием чрескожной эндоскопической гастростомии у детей с солидными опухолями (опыт ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). *Росс. журнал детской гематологии и онкологии.* 2014; 1 (3): 51-58. EDN TJZYBV
6. Evans J, Green D, O'Connor G, Lanigan J, Gibson F. *Nutritional support practices and opinions toward gastrostomy use in pediatric bone marrow transplant centers: a national survey.* *Nutrition.* 2022; 95: 111556. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111556

Авторы

<i>Кучер Максим Анатольевич</i>	доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, 197022 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.6-8, ORCID 0000-0001-6114-3214, +79219939902, doctorkucher@yandex.ru
<i>Швецов Александр Николаевич</i>	заведующий хирургическим блоком НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, 197022 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.6-8, ORCID 0000-0001-7173-7673, +79052557239, 9052557239@mail.ru
<i>Салтыкова Наталья Григорьевна</i>	старшая медицинская сестра отделения лечебного питания НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, 197022 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.6-8, +79643953367, nata.saltykova2014@yandex.ru
<i>Кулагин Александр Дмитриевич</i>	доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, 197022 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.6-8, ORCID 0000-0002-9589-4136, +79213812728, kulagingem@rambler.ru Адрес для переписки и контактный телефон: +79219939902, doctorkucher@yandex.ru

Потехина Е.В.^{1,2}, Василенко О.Ю.¹, Голикова З.Н.²

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМЫ: ПОКАЗАНИЯ, ТЕХНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой УД Президента РФ»

²ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия УД Президента РФ, кафедра хирургии с курсом эндоскопии»

Введение

Для улучшения качества жизни пациентов, нуждающихся в энтеральном питании, в настоящее время широко используются гастростомические трубки, изготовленные из гипоаллергенных материалов и имеющие очень низкий процент осложнений. Чрескожная эндоскопическая гастростома (ЧЭГ) является золотым стандартом при необходимости осуществления длительного (более четырех недель) энтерального зондового питания или декомпрессии желудка.

Энтеральное питание является предпочтительным способом в сравнении с парентеральным (более физиологично, в несколько раз дешевле, не требует строгих стерильных условий, снижает риск бактериальной транслокации и бактериемии) [3, 4].

Доступ к пищеварительному тракту пациента для энтерального питания возможен с сохранением анатомической целостности (использование назогастральных или назоэнтеральных зондов) или с проведением специальных хирургических вмешательств — наложением различных гастростом [5, 6]. Назогастральные, назоудуоденальные или назоэюнальные зонды могут применяться кратковременно — до 30 суток, так как при их длительном использовании повышается риск осложнений (пролежни пищевода, трахеопищеводные свищи, кровотечения, аспирационные пневмонии) [7].

Показаниями для ЧЭГ являются умеренная и тяжелая степень недоедания у пациентов, которые находятся на зондовом питании в течение 3-4 недель; обеспечение питательной поддержки с целью удовлетворения метаболических потребностей пациентов с неадекватным пероральным приемом пищи, тяжёлыми диабетом и деменцией, декомпрессией желудка [5, 6, 8, 9].

Цель исследования — обобщение данных литературы и собственного опыта выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии.

Материалы и методы

В ФГБУ ОБП с 2012 по 2021 г. ЧЭГ была выполнена у 47 пациентов. В группе исследования было 29 мужчин (62 %) и 18 женщин (38%), средний возраст составил 74 года.

Показаниями для установки ЧЭГ у этих пациентов являлись неврологические заболевания, повлекшие за собой нарушения глотания (острое нарушение мозгового кровообращения); парез голосовых связок; анорексия; опухоль нижней трети пищевода с переходом на кардиальный отдел и верхнюю треть желудка; опухоль глотки; невозможность полноценного самостоятельного питания.

В ходе исследования применялась гастростомическая трубка фирм «NUTRICIA», «Kangaroo» и «COOK» (диаметр трубки — от 18 до 24 Fr). При установке применялась методика «на себя» (pull-through) по Gauderer-Ponsky.

Наложение гастростомы выполнялось двумя врачами — хирургом и эндоскопистом. Больному с целью достижения седативного эффекта внутривенно вводился Пропофол. Первым этапом была проведена видеоэзофагогастроудуоденоскопия (для оценки состояния слизистой оболочки — наличие эрозивно-язвенных изменений в области наложения гастростомы). При осмотре желудка проводилась диафаноскопия передней брюшной стенки, в результате которой была выявлена и отмечена наиболее яркая точка, что соответствовало месту непосредственного прилегания передней стенки желудка к передней брюшной стенке. Далее был проведен второй тест — в отмеченном месте проводили пальпацию передней брюшной стенки под контролем эндоскопа, при которой в желудке определяли четко выраженное вдавление, образуемое пальцем. Затем передняя брюшная стенка обрабатывалась антисептическими растворами и обкладывалась стерильным материалом, и приступали к следу-

ющему этапу — производили разрез кожи длиной 0,5–1,0 см. Под эндоскопическим контролем с помощью иглы с мандреном хирургом производилась пункция стенки желудка через кожу. Затем мандрен удалялся. Через иглу в желудок вводилась петля-проводник, которая захватывалась эндоскопической петлей и вместе с эндоскопом была извлечена через рот наружу. После извлечения из ротовой полости нить обрабатывалась стерильной салфеткой, к ней фиксировали гастростомическую трубку, имеющую на одном конце диск для внутренней фиксации. Далее производили тракцию за нить со стороны брюшной полости и через пункционное отверстие желудка на переднюю брюшную стенку выводили гастростомическую трубку так, чтобы её конус упёрся в канюлю троакара. Гастростомический зонд фиксировался к стенке желудка. Для контроля плотного прилегания внутренней фиксации диска гастростомы выполнялась контрольная видеоэзофагогастроуденоскопия. Следующим этапом на гастростомическую трубку накладывали наружное удерживающее кольцо, клапан гастростомы и коннектор для соединения со шприцем или системой.

Длительность эндоскопического вмешательства в период освоения методики составляла в среднем до 30 мин., в дальнейшем среднее время проведения операции сократилось до 10–15 мин.

Результаты и обсуждение

Первая чрескожная эндоскопическая гастростомия была проведена в 1980 году [1, 11] и стала методом выбора для пациентов, которые требуют долгосрочного энтерального питания. Данная методика стала альтернативой хирургической лапаротомной гастростомии [6, 11, 12], так как обеспечивает более простой и безопасный доступ к желудочно-кишечной системе пациента в сравнении с хирургическими методами.

ЧЭГ имеет ряд преимуществ: возможность выполнения у пациентов с высоким операционным риском; проведение в условиях отделения реанимации или палаты; минимальная седация (нет необходимости в общем наркозе, что является важным фактором у ослабленных, истощённых, коморбидных больных); небольшая длительность операции. Кроме того, уход за гастростомой не требует никаких дополнительных мероприятий, прост и безопасен для пациента [1, 2].

Перед выполнением ЧЭГ должны быть четко определены показания и противопоказания. Противопоказания к ЧЭГ делятся на абсолютные и относительные [4, 7, 8]. Абсолютные противопоказания: фарингеальная или эзофагеальная непроходимость, не позволяющая проводить гастроскопию; непроходимость желудка или кишечника, не позволяющая применить энтеральное питание; противопоказания для энтерального питания (анурия, острый тяжелый панкреатит); коагулопатия (риск значительной кровопотери); выраженный асцит; терминальные состояния. Относительные противопоказания: осложненные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; субтотальная резекция желудка; вентраль-

ные грыжи; выраженная портальная гипертензия (выраженная гепатомегалия, спленомегалия); ожирение высокой степени; перитонеальный диализ. В ходе нашего исследования показаниями для ЧЭГ являлись длительные нарушения глотания, обусловленные неврологической патологией; анорексия; пациенты с раком пищевода и выраженным интоксикационным синдромом при условии возможности проведения гастроскопии [3, 7].

Несмотря на то, что гастростомия считается безопасной процедурой, она может сопровождаться рядом осложнений, которые могут быть связаны с погрешностями в техническом исполнении гастростомии, с неправильным уходом за гастростомой [2, 6, 8]. В литературе описаны следующие осложнения ЧЭГ: интраоперационные (до 2,5%: кровотечение, перфорация, аспирация) послеоперационные (до 3,0%: гастро-колоно-кожные свищи, толстокишечная непроходимость или перитонит, развивающиеся при случайной пункции ободочной кишки, перистомальные инфекции, травматические эрозии или язвы на противоположной от гастростомы стенке и под диском внутренней фиксации). Осложнения, развивающиеся вследствие неправильного ухода за гастростомой (4%) [5, 6]: непроходимость зонда (закупорка) из-за введения густой смеси или лекарственных веществ; «бампер»-синдром — разрастание слизистой оболочки над диском для внутренней фиксации с полной закупоркой внутреннего отверстия зонда, преждевременное удаление гастростомы, повреждение или разрушение гастростомической трубки [4, 6]. Несмотря на это ЧЭГ находит все большее место в хирургической практике и все чаще применяется для оказания паллиативной помощи.

В ходе проведенного наблюдения неудачных попыток установки ЧЭГ зарегистрировано не было. Сроки нахождения ЧЭГ составили от 3 до 18 месяцев. Всего было отмечено 3 осложнения и составило 6,3%, что сопоставимо с литературными данными, где по разным источникам частота осложнений колеблется от 3,7 до 35% [1–3, 6–8]. Мы объясняем это тщательным отбором и подготовкой пациентов к процедуре, строгим соблюдением технических приёмов ее выполнения, адекватным ведением послеоперационного периода. Необходимо отметить, что гастростома удалена 28 пациентам после полного восстановления функции глотания.

Заключение

Эндоскопическая чрескожная гастростомия является доступным миниинвазивным и малотравматичным методом, технически простым и непродолжительным вмешательством и сопровождается минимальными послеоперационными осложнениями. ЧЭГ создает возможности для более раннего начала питания и не требует повторной операции для закрытия гастростомы, что определяет её преимущества перед традиционными хирургическими методами доступа для проведения энтерального питания.

Литература

1. Балалыкин А. С., Козин С. М., Саввин В. Ю. и др. Чрескожная эндоскопическая гастростомия. //Эндоскоп. хир., 2007. No 1.— С. 115–116.
2. Волков О. И. Чрескожная эндоскопическая гастростомия. Тихоокеанский медицинский журнал. г. Владивосток, 2004. No 1. с. 30–35.
3. Belevich VL, Strukov EJu, Brednev AO, Ovchinnikov DV. Chreskozhnaja jendoskopicheskaja gastrostomija — metod vybora dlja dlitel'nogo jenteral'nogo pitaniya. *Novosti hirurgii*. 2014; 22(6): 750-4. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/chreskozhnaya-endoskopicheskaya-gastrostomiya-metod-vybora-dlya-dlitelnogo-enteralnogo-pitaniya>.
4. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg*. 1987;205:681–692. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493085/>
5. Samigullin MF, Bilalov IV, Duglav EA, Kosolapova TV, Kunduhova FT, Habibulina AR. Chreskozhnaja jendoskopicheskaja mikrogastrostomija kak metod dlitel'nogo jenteral'nogo i lechebno-terapevticheskogo obespechenija pacientov. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017; 98(4): 645-9. Available from: <https://journals.eco-vector.com/kazanmedj/article/download/6891/5530>. [In Russian]. DOI: 10.17750/KMJ2017-645
6. Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28; 20(24):7739-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069302/> DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7739.
7. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SA, Matos D, Waisberg DR, Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 22;(5):CD008096. doi: 10.1002/14651858.CD008096.pub4.
8. Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattsson F, Lagergren P. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):737-42. DOI: 10.3109/00365521.2012.654404.
9. Rimon E, Kagansky N, Levy S. Percutaneous endoscopic gastrostomy; evidence of different prognosis in various patient subgroups. *Age Ageing*. 2005 Jul;34(4):353-7. DOI: 10.1093/ageing/afi085
10. Bannerman E, Pendlebury J, Phillips F, Ghosh S. A cross-sectional and longitudinal study of health-related quality of life after percutaneous gastrostomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(10):1101–9.
11. Gauderer M.W., Ponsky J.L., Izant R.J. Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. *J. Pediatr. Surg*. 1980; 15 (6): 872–875. DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X.
12. Grant J.P. Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy // *Ann. Surg*. 1988 May;207(5):598-603. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493508/>.

Авторы

Потехина Екатерина Владимировна	кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ; доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; +7 (903) 711-58-55; ev.potekhina@yandex.ru
Василенко Олег Юрьевич	к.м.н., врач-хирург, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ
Голикова Зоя Назаровна	к.м.н., ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» УД Президента РФ; доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии

ОСТЕОСАРКОМА ЛОПАТКИ У ДЕВОЧКИ ДЕСЯТИ ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

⁴Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

Остеосаркома – самая частая из первичных злокачественных новообразований костей у детей. Опубликованные результаты наблюдений свидетельствуют, что эта опухоль составляет от 50 до 80% всех сарком скелета. Остеосаркома занимает 6-е место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Частота встречаемости заболевания составляет 0,4 на 100 000 [1]. Пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни (10-20 лет). Мальчики болеют чаще девочек 1,4:1 [2]. Остеосаркома может быть обнаружена в любой части скелета, однако наиболее часто она поражает длинные трубчатые кости конечностей. Обычно опухоль локализуется в костях нижних конечностей (80–90%), в основном в костях, составляющих коленный сустав – в 60–80% случаев [1; 3; 4]. Кости верхней конечности поражаются примерно у 10% больных, при этом наиболее частой локализацией опухоли является плечевая кость (70–90%). В длинных трубчатых костях остеосаркома чаще располагается в области эпиметафиза и метафиза, в то время как в диафизе опухоль определяется примерно в 20% поражений. Реже всего остеосаркома поражает плоские кости (лопатка, ребра, кости черепа и таза), кости стопы, кисти и позвоночника. [3; 5; 6].

Учитывая крайнюю редкость поражения остеосаркомой лопатки, каждый новый случай представляет безусловный интерес для клиницистов – онкологов, хирургов и врачей всех специальностей, интересующихся проблемами онкологии.

Цель

Демонстрация редкого клинического наблюдения – остеосаркомы лопатки у пациентки 10 лет.

Материалы и методы

Представляем наше наблюдение за пациенткой Д., 10 лет, которая поступила в онкологическое отделение НПЦ ме-

дицинской помощи детям в ноябре 2021 года с опухолью правой лопатки.

Особенностью данного случая явилось то, что удаление лопатки может привести к нарушению функции верхней конечности и влечет за собой инвалидизацию пациента. Из истории заболевания известно, что ребенок болен с января 2021 года, когда появились боли в левой лопаточной области. 31.08.2021 возникло объемное образование в левой лопаточной области. КТ от 06.09.2021 – картина образования верхнемедиального отдела левой лопатки может соответствовать аневризмальной кисте в стадии остеолиза, необходимо дифференцировать с другими остеолитическими образованиями. 23.09.2021 проведена открытая биопсия образования. Гистологический диагноз от 29.09.2021: конвенционная остеосаркома Highgrade левой лопатки, остебластический вариант строения. В ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» с 03.11.2021 по 18.03.2022 проведено 4 курса предоперационной полихимиотерапии с выраженным положительным эффектом в виде сокращения размеров опухоли на 78%.



Рис. 1. Внешний вид больной до химиотерапии и перед операцией

На рисунке 1 отображен внешний вид лопатки до и после предоперационной химиотерапии.



Рис. 2. Предоперационное планирование

На рисунке 2 показано предоперационное 3D-планирование.

Больной после предоперационного планирования был изготовлен индивидуальный эндопротез левой лопатки при помощи 3D-печати.



Рис. 3. Пластиковая модель и готовый титановый эндопротез

На рисунке 3 представлены пластиковая 3D-модель и готовый титановый эндопротез левой лопатки.



Рис. 4. Рентгенограмма после операции

Затем пациенту 13.04.2022 выполнена сложная высокотехнологичная операция: удаление левой лопатки с реконструкцией эндопротезом левой лопатки индивидуального изготовления.

На рисунке 4 контрольная рентгенограмма после операции, на которой положение эндопротеза и костных структур удовлетворительное.

Продолжительность операции: 7 часов 10 мин. Кровопотеря составила: 250 мл. Осложнений во время хирургического вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде не было. После операции ребенок получил 5 курсов полихимиотерапии и находится в ремиссии.



Рис. 5. Функция левой верхней конечности после операции

На рисунке 5 отмечается удовлетворительная функция левой верхней конечности через 9 месяцев после операции.

Обсуждение

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность проведения органосохраняющих операций при довольно редком опухолевом поражении лопатки у детей, благодаря индивидуальному эндопротезированию.

Заключение

В результате произведенной операции удалось радикально удалить опухоль и сохранить девочке хорошую функцию верхней конечности.

Выводы

Единственным недостатком представленного хирургического лечения является чужеродность для организма материалов, из которых изготовлен эндопротез, что может быть причиной отторжения. Подобных публикаций других авторов в доступной литературе мы не нашли. Таким образом данная методика может быть рекомендована к применению при опухолях лопатки у детей.

Литература

1. Дурнов Л.А. Злокачественные новообразования у детей. Душанбе, 1988. – С. 55–67.
2. Иванова Н.М., Пашков Ю.В. Остеосаркома // Энциклопедия клинической онкологии. РЛС. – Москва, 2004. – С. 739–744.
3. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. Опухоли костей. – М.: Медицина, 1986. – С. 77–106.
4. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. – Wien-New-York: Spraingerverlag, 1990. – P. 6–81.
5. Muir T. M., Lehman T. P., Meyer W. H. Periosteal Osteosarcoma in the Hand of a Pediatric Patient: A Case Report. *J Hand Surg Am*, 33 (2), 266–8 Feb 2008.
6. Sugarbaker P.M., Malawer M.M. *Musculoskeletal Surgery for Cancer*. – NY, 1992. – P. 27–39.

Авторы

<i>Савлаев Казбек Фидарович</i>	старший научный сотрудник науки, тел.: +7 (926) 730 91 33, e-mail: k.savlaev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1857-2870
<i>Петриченко Анна Викторовна</i>	д.м.н., ученый секретарь ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация; тел.: +7 (910) 414 04 66, e-mail: a.shvarova@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6876-7898
<i>Шавырин Илья Александрович</i>	тел.: +7 (926) 156 43 20, e-mail: shailya@ya.ru, ORCID: 0000-0002-1837-3249
<i>Иванова Надежда Михайловна</i>	д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7 (903) 59905 55, e-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471
<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7 (903) 199 07 03, e-mail: timuronco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3068

Иванова Е.А.¹, Петриченко А.В.^{1,4}, Савлаев К.Ф.¹, Шавырин И.А.¹, Шароев Т.А.^{1,2,3}, Юрченко М.Ю.¹, Иванова Н.М.^{1,3}

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОЗДНЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

⁴Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФGAOU ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

Цель

Повышение выживаемости детей с запущенными формами солидными опухолями.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное исследование были включены 107 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, поступивших на лечение в онкологическое отделение №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» с 2010 по 2022 гг. Пациенты были разделены на 4 группы: I – первично диссеминированные случаи (86 человек, которые поступили впервые в специализированное учреждение с IV стадией болезни, что составило 80,4%); II – пациенты с рецидивом заболевания (14 человек с изначально локализованной стадией, с последующим установленным рецидивом после окончания специального лечения – 13,1%); III – пациенты с прогрессированием заболевания (5 человек с изначально локализованной стадией, с последующей прогрессией во время специального лечения – 4,7%); IV – 2 больных, с резистентным течением заболевания, у которых прогрессия наступила до локального контроля – 1,9%.

Обсуждение

Разделение пациентов по полу примерно равное – мальчиков было 49,5%, девочек 50,5%. Средний возраст пациентов составил $9,33 \pm 0,52$, $SD=5,34$, $M (Me)=9,00$ [4,00;14,00]. Самый частый диагноз среди пациентов – остеосаркома (25 детей, 23,4%), второе место занимает Саркома Юинга – 19,6% (21 пациент), на третьем месте нефробластома – 13,1% (14 детей), четвертое место принадлежит рабдомиосаркоме – 11,2% (12 детей), пятое место разделили пациенты с нейробластомой и гермино-

генными опухолями – 10,3%, в каждой группе 11 пациентов. Остальные опухоли, в число которых входят гепатобластома, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, лимфома Ходжкина, меланома, недифференцированная саркома, рак коры надпочечника, светлоклеточная саркома почки, хондросаркома, в общем числе составили 12,2% (13 детей). Среди причин запущенности случаев лидирует скрытое течение болезни – 43%, неполное обследование было у 29,9% пациентов, 16,9% имели рецидив и прогрессирование заболевания и 15,0% несвоевременно обратились за помощью. При сравнении групп заболеваний и причин запущенности в группе несвоевременного обращения лидирующую позицию заняли костные саркомы – 63,6% пациентов поздно обратились за помощью, в группе неполного обследования также первое место занимают костные саркомы – 59,4%, в группе скрытого течения болезни первую позицию заняли опухоли торакоабдоминальной локализации – 37,0%. Прогрессирование заболевания на фоне лечения было у 37,4%, у 36,4% отмечалась стабилизация заболевания, 23,4% пациентов находятся в ремиссии, 1,9% отказались от лечения, летальные осложнения были только у 1 пациента, что составило 0,9%. В группе первично диссеминированных в большем проценте наступила стабилизация заболевания – 39,5%, прогрессирование заболевания было у 36,2% пациентов, у 25,6% наступила ремиссия, по 1,2% пришлось на группу отказа от лечения и летальных осложнений. У пациентов с изначально локализованным процессом при прогрессировании и рецидиве – у 52,6% произошло дальнейшее прогрессирование, у 26,3% наступила стабилизация заболевания, и 15,8% пациентов вошли в повторную ремиссию. На момент последнего наблюдения 63,6% паци-

ентов живы, 36,4% умерли. При сравнении групп в группе первично диссеминированных живы 67,4%, в группе с рецидивом и прогрессирование заболевания живы 52,6% пациентов.

Выводы

1) Ранняя диагностика является важнейшей частью в лечении пациентов. Рациональный алгоритм диагностики, включающий применение комплексного обследования, МРТ/КТ при первичном обращении, позволит обеспечить отсутствие запущенных случаев и своевременное начало противоопухолевого лечения.

2) При костных саркомах запущенность процесса обусловлена несвоевременным обращением (63,6%) и неполным обследованием (59,4%), при торакоабдоминальных опухолях – скрытым течением болезни (37,0%), потому онконастороженность среди врачей первичного звена является первостепенной задачей

3) Применение агрессивной терапии, направленной на эрадикацию опухолевого клона, приводит к достижению ремиссии не только в группе первичнодиссеминированных – 25,6%, но и в группе с прогрессированием и рецидивом – 15,8%. Агрессивное лечение позволяет добиться при прогрессировании и рецидиве таких же результатов,

как и в группе первичнодиссеминированных, живы 67,4% и 52,6% соответственно, но необходим поиск новых опций для лечения больных в группе ультравысокого риска и ранняя интеграция паллиативной помощи.

Заключение: благодаря использованию специального мультимодального противоопухолевого лечения, которое проводится в специализированных учреждениях онкологического профиля, участием мультидисциплинарной команды за последние десятилетия улучшилась выживаемость детей при онкологических заболеваниях [1-3]. При этом во время первичного обращения около 15% пациентов с солидными опухолями, имеют отдаленные микрометастазы, и почти 80% пациентов с костными саркомами имеют микрометастатическое поражение легких [4-5]. Одна из предполагаемых причин запущенных случаев заключается в увеличении времени, затрачиваемого на диагностику и начало лечения [6]. Онкологическая настороженность первичного звена – важная составляющая своевременной диагностики. Неполное обследование, несвоевременное обращение к врачу, скрытое течение заболевания приводят к поздней верификации диагноза и увеличению количества больных, поступающих на лечение на запущенных стадиях болезни.

Литература

1. Saifuddin, A., Sharif, B., Oliveira, I., Kalus, S., Barnett, J., & Pressney, I. (2020). The incidence of skip metastases on whole bone MRI in high-grade bone sarcomas. *Skeletal Radiology*. doi:10.1007/s00256-019-03369-9
2. Cheng, B. T., Rost, M., De Clercq, E., Arnold, L., Elger, B. S., & Wangmo, T. (2018). Palliative care initiation in pediatric oncology patients: A systematic review. *Cancer Medicine*. doi:10.1002/cam4.1907
3. Verma, N., & Bhattacharya, S. (2020). Time to Diagnosis and Treatment of Childhood Cancer. *The Indian Journal of Pediatrics*. doi:10.1007/s12098-020-03217-y
4. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? *Systematic review*. *Br J Cancer*. 2015;112:S92–107.
5. Handayani K, Sitaesmi MN, Supriyadi E, et al. Delays in diagnosis and treatment of childhood cancer in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:2189–96.
6. А.В. Петриченко, К.Ф. Савлаев, Н.М. Иванова, А.А. Очкуренко Г Б У З « Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва, Россия ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» МЗ РФ, г. Москва, Россия

Авторы

<i>Иванова Евгения Александровна</i>	детский онколог онкологического отделения №1, тел.: +7 (916) 676-53-36, e-mail: evgenia_i07@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8042-9090
<i>Петриченко Анна Викторовна</i>	д.м.н., детский онколог, ученый секретарь, тел.: +7 (910) 414-04-66, e-mail: a.shvarova@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6876-7898
<i>Савлаев Казбек Фидарович</i>	к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела, тел.: +7 (926) 730-91-33, e-mail: k.savlaev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1857-2870
<i>Шавырин Илья Александрович</i>	к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела, тел.: +7 (926) 156-43-20, e-mail: shailya@ya.ru, ORCID: 0000-0002-1837-3249
<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7(903)-199-07-03; timuronco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-3068
<i>Юрченко Мария Юрьевна</i>	тел.: +7 (967) 150-93-96, e-mail: yurchenckomasha@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7662-0527
<i>Иванова Надежда Михайловна</i>	д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7 (903) 599 05 55, e-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

⁴Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

Введение

Остеосаркома — злокачественная опухоль кости, возникающая из мезенхимы. Это злокачественное новообразование костей в основном поражает молодых людей и подростков. Несмотря на последние достижения в лечении, в которых хирургическая резекция сочетается с химиотерапией и лучевой терапией, примерно у 40-50% пациентов возникают легочные метастазы [1]. Среди этих пациентов 5-летняя выживаемость составляет всего 28%. Таким образом, важно разрабатывать новые подходы к лечению остеосаркомы. Накопленные данные доказали, что малые некодирующие РНК (нкРНК), включая микроРНК (миР-НК), длинные некодирующие (днРНК) и кольцевые РНК (цирРНК), играют ключевую роль в прогрессировании остеосаркомы. Примечательно, что большое количество нкРНК аномально экспрессируется и может регулировать химиочувствительность посредством различных механизмов при остеосаркоме.

Исследования показали, что микроРНК aberrantly экспрессируются или мутируют при развитии рака. Циркулирующие микроРНК рассматриваются как прогностические биомаркеры различных типов рака [2]. МикроРНК в сыворотке и плазме крови существуют в удивительно стабильных формах, что делает возможным их использование в качестве неинвазивных маркеров заболевания при раке, в частности, при остеосаркоме.

МикроРНК функционируют как онкогены, так и как супрессоры опухолей при остеосаркоме и влияют на фенотипические характеристики клеток посредством регуляции их генов-мишеней [3].

Так, уровень экспрессии miR-143 снижался в тканях и клетках остеосаркомы, а низкий уровень экспрессии miR-143 мог ускорять клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию [4]. MiR-130b повышен в тканях остеосар-

комы, что показало сильную корреляцию с агрессивным прогрессированием остеосаркомы, влияющим на общую выживаемость [5]. Высокая экспрессия miR-181a и miR-27a обнаруживалась в образцах биопсии у пациентов с метастазами.

Высокий уровень miR-21 в сыворотке крови коррелирует с прогрессирующей стадией опухолей, а также является прогностическим маркером резистентности к химиотерапии и неблагоприятным прогностическим фактором для общей выживаемости [6]. Было обнаружено, что уровни miR-34b в плазме значительно ниже у пациентов с остеосаркомой по сравнению с людьми без рака и связаны с их статусом метастазирования [7]. Уровни циркулирующей miR-199a-3p коррелировали со статусом метастазирования, тогда как miR-320a и miR-199a-3p коррелировали с гистологическим подтипом [8]. Обнаружена значительная корреляция между низкой экспрессией miR-451 и клинико-патологическими особенностями у пациентов с OS с более короткой безрецидивной выживаемостью [9]. MiR-301a была высоко экспрессирована в резистентных к химиотерапии доксирубицином остеосаркомах. MiR-301a способствует экспрессии HMGCR (HMG-CoA-редуктазы) путем нацеливания на AMPKa1 (AMP-активируемая протеинкиназа альфа-1) и повышает устойчивость клеток остеосаркомы к доксорубицину [10]. В таблице 1 представлены основные микроРНК, ассоциированные с остеосаркомой.

Материалы и методы

У 50 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с диагнозом «остеосаркома» было произведено взятие венозной крови в пробирки, содержащие ЭДТА-антикоагулянт, в объеме 1 мл. Затем осуществляли центрифугирование на центрифуге MiniSpin при скорости 7000 оборотов в минуту в течение 7 минут. Супернатант переносили в новую пробирку и

Таблица 1. МикроРНК и их роль в развитие остеосаркомы

№	микроРНК	Экспрессия	Функция
1	miR-301a	повышенная	резистентность к доксорубину
2	miR-130b	повышенная	агрессивное прогрессирование, снижение выживаемости
3	miR-181a,	повышенная	метастазирование
4	miR-802	повышенная	индуцированная пролиферация
5	miR-29	повышенная	плохой прогноз, но хорошая реакция на метотрексат
6	miR-34a-5p	повышенная	множественная лекарственная устойчивость
7	miR-199a-3p	повышенная	метастазирование
8	miR-221	повышенная	метастазирование
9	miR-21	повышенная	прогрессирование, резистентность к химиотерапии
10	miR-126	пониженная	плохая эффективность цисплатина с метотрексатом
11	miR-144	пониженная	стимулирует пролиферацию
12	miR-146a	пониженная	стимулирует инвазию и метастазирование
13	miR-133a	пониженная	метастазирование
14	miR-217	пониженная	стимулирует миграцию, инвазию и метастазирование
15	miR-143	пониженная	рост опухоли и инвазия (большой объем опухоли), снижение выживаемости
16	miR-451	пониженная	короткая безрецидивная выживаемость
17	miR-140-5p	пониженная	повышает устойчивость клеток остеосаркомы к химиотерапии
18	miR-34b	пониженная	метастазирование

замораживали при -80 С, либо забирали в работу. Выделение микроРНК проводили из объема 300 мкл на наборах Qiagen (miRNeasy Serum/Plasma Kit). После выделения тотальной микроРНК проводили реакцию обратной транскрипции на наборах Qiagen 9miRCURY LNA RT Kit. Для определения уровней 18 исследуемых микроРНК (miR-301a, miR-130, miR-181a, miR-802, miR-29, miR-34a-5p, miR-199a-3p, miR-221, miR-21, miR-126, miR-144, miR-146a, miR-133a, miR-217, miR-143, miR-451, miR-140-5p, miR-34b) использовали специфические LNA олигонуклеотидные праймеры и мастермикс для Real-TimePCRQiagen (miRCURY LNA SYBR Green PCR Kits). Реакцию проводили на термоциклере ДТ-Прайм производства компании ДНК-Технология. Обработку данных проводили при помощи программы StatPlus.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты на первом этапе нормировали, для того, чтобы можно было сопоставлять разные образцы. В результате были получены соотношения микроРНК, которые позволили рассчитать коэффициент злокаче-

ственности остеосаркомы (табл. 1) и позволили разделить пациентов на 3 группы: 1 группа (коэффициент от 1,10 до 1,61) – 11 пациентов – группа с повышенной злокачественностью остеосаркомы и высокой резистентностью к химиотерапии (исходя из уровней микроРНК), вторая группа – 26 пациентов – группа с умеренной злокачественностью (коэффициент от 0,90 до 1,10) и группа из 13 пациентов с низкой злокачественностью (коэффициент от 0,75 до 0,90)

В таблице 2 приведены уровни микроРНК в исследуемых группах. Цветовая шкала от зеленого (повышенная экспрессия) к красному (пониженная экспрессия).

Заключение

Исследование микроРНК плазмы крови у пациентов с остеосаркомой позволяет дифференцировать их на разные группы по степени агрессивности, риску метастазирования и рецидива, а также дает возможность спрогнозировать резистентность к химиотерапии. Данные, полученные по микроРНК, предоставляют дополнительную информацию для выбора стратегии лечения.

Таблица 1. МикроРНК и их роль в развитие остеосаркомы

проба №	miR-301a	miR-130b	miR-181a	miR-802	miR-29	miR-34a-5p	miR-199a-3p	miR-221	miR-21	miR-126	miR-144	miR-146a	miR-133a	miR-217	miR-143	miR-451	miR-140-5p	miR-34b	коэффициент
18	81 407	734 282	478 336	825 547	137 211	24 575	1 611 158	331 291	1 134 041	174 405	45 851	278 256	168 518	265 472	60 413	289 838	130 820	15 695	1,611709173
29	85 100	567 921	522 988	1 419 564	123 569	20 215	1 784 016	550 105	1 854 264	209 054	45 384	172 229	331 325	377 335	44 560	324 006	313 421	17 135	1,444033825
40	82 591	739 874	316 008	1 330 974	120 974	22 900	1 800 102	583 078	1 817 470	175 667	48 690	213 627	225 038	168 821	75 022	209 890	388 264	28 983	1,608130162
9	91 315	591 906	249 912	1 232 989	75 798	21 913	1 045 485	714 324	1 927 132	174 286	54 624	247 088	299 835	143 309	139 752	167 662	250 472	21 639	1,209211781
32	88 735	698 597	423 706	731 965	56 985	22 491	340 510	527 235	1 273 701	115 618	39 431	328 107	237 840	292 902	29 343	193 526	262 294	17 167	1,197369942
35	68 974	877 660	332 376	1 440 396	92 062	19 566	1 753 382	529 403	1 575 299	212 477	43 805	206 856	263 990	528 239	302 723	408 933	111 700	27 411	1,184148815
28	77 613	286 473	382 817	1 093 066	107 391	18 161	1 363 160	253 531	1 920 866	138 409	39 006	219 724	539 552	163 621	107 267	230 776	102 281	20 535	1,171477424
50	84 647	865 331	358 885	1 170 902	33 591	15 939	1 145 970	571 866	1 850 264	215 094	39 136	238 297	380 971	302 464	28 151	403 417	394 819	25 674	1,13344125
2	66 468	575 109	408 921	648 724	132 827	29 212	1 575 310	586 350	1 031 998	184 808	40 888	237 612	321 222	291 434	132 409	486 202	208 518	29 673	1,127161087
22	93 015	742 014	434 578	575 463	105 161	16 165	1 269 163	624 597	1 784 267	211 960	50 716	255 544	321 315	525 102	73 986	352 383	157 851	45 711	1,107744267
7	76 752	431 725	403 580	1 438 787	124 589	23 591	829 900	358 124	1 715 705	127 464	53 050	329 719	508 535	435 644	64 353	162 851	192 034	30 710	1,102080377
5	81 427	323 654	192 236	1 642 125	127 322	10 997	615 833	702 299	1 438 491	157 777	45 861	136 187	326 979	223 467	37 171	392 140	311 867	22 778	1,092281064
11	92 062	566 495	422 035	881 201	132 737	10 813	1 798 058	429 643	1 470 077	211 502	52 125	236 258	193 930	400 926	64 596	444 796	360 244	33 794	1,092281064
49	83 576	614 663	527 503	1 405 351	34 896	19 657	1 860 147	736 523	1 246 206	193 230	53 680	190 791	414 991	357 970	93 550	403 518	345 152	28 104	1,082400391
20	74 355	849 346	538 202	704 141	118 654	21 566	1 748 094	311 827	1 643 232	225 695	41 476	325 666	272 102	448 346	110 536	283 112	249 439	46 299	1,07999012
10	61 332	583 126	458 826	557 652	119 925	24 936	621 542	718 950	1 028 707	230 434	40 994	196 187	406 701	182 377	114 436	348 734	302 796	38 595	1,071647796
37	92 747	798 444	481 382	1 051 136	44 602	12 736	854 922	734 243	1 111 284	218 021	41 846	195 098	272 609	511 516	55 217	267 548	312 356	47 864	1,063559935
39	69 637	857 708	453 784	832 542	127 678	19 274	386 512	596 167	1 013 971	160 931	44 470	181 878	351 123	328 075	50 501	270 333	323 256	52 739	1,058158335
38	70 216	842 179	357 778	1 321 010	131 035	24 118	356 883	732 725	1 275 337	192 199	48 801	251 904	506 278	503 505	96 392	471 080	105 850	45 555	1,053423602
21	67 326	474 951	432 729	1 535 268	130 071	26 324	547 881	138 725	1 810 708	162 634	38 651	281 865	204 504	268 236	91 931	388 113	298 679	47 705	1,053033974
1	81 033	886 505	306 430	1 011 831	51 122	28 925	935 320	300 417	1 536 944	331 971	38 655	172 472	481 388	290 478	80 414	323 032	383 831	20 024	1,04331346
16	60 739	765 265	236 615	1 529 816	53 629	16 559	978 374	697 329	1 383 064	132 068	54 502	304 689	358 907	467 218	38 950	263 879	130 602	47 826	1,028192112
33	74 618	456 059	246 632	582 201	138 207	14 818	1 351 275	152 265	1 572 085	102 467	54 519	278 321	364 394	178 057	68 090	392 736	298 134	11 363	1,016327267
4	61 542	899 321	153 655	1 106 014	125 508	10 180	1 443 853	545 545	1 354 871	232 764	40 579	303 805	435 490	531 100	78 225	160 985	106 224	50 823	1,013347589
17	82 129	296 932	187 618	1 096 929	31 740	23 238	1 738 576	578 628	1 272 145	197 779	47 452	201 772	185 954	490 389	49 470	473 454	112 284	41 142	1,006204054
12	80 229	418 047	349 297	1 139 285	144 963	14 889	1 173 115	528 238	1 442 740	203 058	46 908	265 853	377 097	344 623	77 638	482 437	176 333	33 409	1,004222667
24	63 813	739 002	532 220	675 388	48 368	13 977	1 495 758	258 748	1 954 619	245 672	53 006	245 281	152 997	446 901	61 905	526 629	219 467	31 724	1,000755404
46	80 966	278 650	220 130	640 561	41 893	16 706	1 864 932	508 131	1 356 987	206 842	39 996	283 878	468 109	339 017	110 475	184 619	131 681	20 609	0,989911053
30	82 037	625 795	500 333	1 458 148	59 301	23 639	1 665 353	561 490	1 171 351	131 751	49 658	322 943	447 809	487 577	131 109	197 869	284 067	44 506	0,982162946
25	64 663	327 545	411 480	1 155 692	129 475	13 201	969 047	650 597	1 461 757	224 734	43 758	311 800	321 320	360 165	58 949	246 915	313 754	50 130	0,966101653
42	62 760	828 872	347 161	1 373 698	57 606	18 985	832 936	487 287	1 327 309	219 646	39 108	323 883	379 424	200 717	111 700	408 127	201 295	31 816	0,952674244
34	76 802	601 469	379 043	695 260	41 321	27 121	863 228	160 057	1 968 604	215 282	54 756	318 886	468 810	152 409	58 032	164 861	249 864	40 643	0,951656276
47	75 152	668 782	268 834	1 312 554	111 431	25 968	474 774	498 624	1 865 374	138 460	44 530	283 515	398 773	485 847	81 122	359 931	394 510	30 255	0,949359826
43	60 695	791 054	214 394	1 426 840	95 246	29 310	1 136 240	623 408	1 407 218	214 070	38 649	308 865	414 026	394 622	130 501	470 763	372 466	39 753	0,940844949
31	75 420	741 603	411 888	1 459 625	92 650	10 307	754 882	681 231	1 291 309	215 387	51 425	327 157	430 714	350 113	119 145	172 218	340 533	31 444	0,93683435
48	87 494	379 773	448 772	998 859	117 325	10 217	1 286 959	136 085	1 982 249	341 017	50 810	276 143	322 078	234 260	110 974	463 466	287 248	29 962	0,930107258
14	94 690	780 823	310 472	1 282 078	54 083	10 853	1 440 763	607 660	1 657 521	136 972	53 539	335 878	210 715	527 248	305 491	537 639	240 577	43 809	0,913114502
44	84 605	367 048	323 596	992 027	57 720	23 703	600 789	176 898	1 867 160	101 359	48 695	225 183	160 683	542 092	135 185	217 604	162 135	34 237	0,908954812
23	80 381	590 384	326 081	1 378 107	57 320	10 625	876 708	242 389	1 809 224	237 985	40 470	283 632	482 926	353 727	114 948	338 100	195 874	28 666	0,890359433
26	64 359	398 844	360 895	1 476 521	52 083	19 864	1 392 739	288 925	1 223 049	247 278	39 458	330 191	419 143	181 094	134 958	265 351	181 595	51 044	0,876593477
45	61 574	643 281	496 717	888 692	50 165	26 505	951 664	292 653	1 556 346	183 144	39 211	278 994	446 120	150 669	135 032	512 872	324 524	28 141	0,857788502
6	69 376	460 134	512 715	1 337 755	67 532	10 528	1 002 000	223 132	1 598 695	245 821	47 412	302 962	485 347	486 765	68 155	270 854	326 420	38 646	0,851404069
13	91 973	550 408	307 348	1 077 551	113 791	11 091	1 518 957	165 315	1 108 961	182 593	42 455	284 658	216 003	544 818	129 828	540 363	152 160	46 399	0,849598834
3	90 724	713 074	164 656	789 831	79 871	20 580	593 273	605 058	1 420 369	120 931	52 894	319 073	214 054	120 933	129 089	407 350	352 722	47 387	0,832618867
8	88 310	428 574	349 779	929 205	40 334	15 736	821 887	622 224	1 182 303	122 568	48 536	253 723	438 725	482 917	62 932	412 228	352 901	21 248	0,828696802
27	80 704	563 400	203 047	1 524 666	111 066	12 556	575 497	252 639	1 408 354	203 575	43 027	292 984	359 434	421 139	85 806	354 858	327 733	48 371	0,804695377
15	67 053	487 944	327 580	772 820	42 598	12 341	1 022 404	190 085	1 342 918	127 078	39 446	322 858	329 007	205 849	77 152	352 085	122 653	34 254	0,800706169
36	73 643	429 168	173 333	1 519 689	136 355	17 350	773 777	173 030	1 264 199	190 485	46 800	237 161	422 885	310 999	116 375	513 134	374 727	25 423	0,786440654
19	66 038	409 267	152 394	1 211 843	32 441	11 983	720 528	287 568	1 008 217	104 337	51 065	176 217	322 544	278 429	41 045	422 505	335 655	10 441	0,759241769
41	80 599	528 511	362 439	638 827	35 317														

Литература

1. Sasaki R, et. al. *MicroRNA-Based Diagnosis and Treatment of Metastatic Human Osteosarcoma. Cancers.* 2019 Apr 18;11(4):553.
2. Suñez B, et. al. *Circulating MicroRNAs as Cancer Biomarkers in Liquid Biopsies. Adv Exp Med Biol.* 2022;1385:23-73.
3. Otmani K, Lewalle P. *Tumor Suppressor miRNA in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment: Mechanism of Dereglulation and Clinical Implications. Front Oncol.* 2021 Oct 15;11:708765.
4. Zhang P, Zhang J, Quan H, Wang J, Liang Y. *MicroRNA-143 expression inhibits the growth and the invasion of osteosarcoma. J Orthop Surg Res.* 2022 Apr 13;17(1):236.
5. Wu Y, et. al.. *Restoration of microRNA-130b expression suppresses osteosarcoma cell malignant behavior in vitro. Oncol Lett.* 2018 Jul;16(1):97-104.
6. Sekar D, Mani P, Biruntha M, Sivagurunathan P, Karthigeyan M. *Dissecting the functional role of microRNA 21 in osteosarcoma. Cancer Gene Ther.* 2019 Jul;26(7-8):179-182.
7. Tian Q, Jia J, Ling S, Liu Y, Yang S, Shao Z. *A causal role for circulating miR-34b in osteosarcoma. Eur J Surg Oncol.* 2014 Jan;40(1):67-72.
8. Wang Y, Yang J, Chen P, Song Y, An W, Zhang H, Butegeleqi B, Yan J. *MicroRNA-320a inhibits invasion and metastasis in osteosarcoma by targeting cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 1. Cancer Med.* 2020 Apr;9(8):2833-2845.
9. Yuan J, et. al. *The expression and function of miRNA-451 in osteosarcoma. Med Oncol.* 2015 Jan;32(1):324.
10. Zhang Y, Duan G, Feng S. *MicroRNA-301a modulates doxorubicin resistance in osteosarcoma cells by targeting AMP-activated protein kinase alpha 1. Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Apr 10;459(3):367-73.

Авторы

<i>Абрамов Александр Андреевич</i>	научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», тел. +7(903)-790-97-70; arhelios@yandex.ru, 0000-0003-0481-483X
<i>Иванова Надежда Михайловна</i>	д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7 (903) 599 05 55; e-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471
<i>Петриченко Анна Викторовна</i>	д.м.н., ученый секретарь ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация; тел.: +7 (910) 414 04 66; e-mail: a.shvarova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6876-7898
<i>Неудахин Евгений Васильевич</i>	д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, гл.н.с. научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»
<i>Маркова Станислава Игоревна</i>	лабораторный генетик ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»
<i>Юрченко Мария Юрьевна</i>	детский онколог, ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; тел.: +7(967)-150-93-96; e-mail: yurchenkomasha@yandex.ru
<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7 (903) 199 07 03; e-mail: timuronco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3068

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ РМАНПО И ЕЁ РОЛЬ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ ВРАЧЕЙ



Рис. 1. Академик РАМН Лев Абрамович Дурнов

Постоянный рост злокачественных заболеваний и высокая смертность от них у детей ярко демонстрируют актуальность и необходимость подготовки кадров по детской онкологии и повышения квалификации врачей клинических специальностей неонкологического профиля для раннего выявления злокачественных образований у детей и их успешного лечения. Понимая это, директор института детской онкологии и гематологии, академик РАМН, д.м.н., профессор Лев Абрамович Дурнов еще в 1990 году стал инициатором открытия курса детской онкологии при кафедре онкологии ЦОЛИУВ, (позднее

РМАНПО). В 1993 году этот курс получил свое развитие на базе новой первой в мире самостоятельной кафедры детской онкологии, которой Л.А. Дурнов руководил до 2005 года. С этого времени кафедрой руководит его ученик – главный детский онколог Минздрава России (до 2018 г.), академик РАН, д.м.н., профессор Владимир Георгиевич Поляков.

До 1990 года подготовка специалистов по детской онкологии велась путем прохождения ординатуры и стажировки в отделении детской онкологии онкологического научного центра (ОНЦ) АМН СССР, но потребность

в специалистах резко возросла после открытия детских онкологических отделений по всей стране (начиная с Ленинграда, затем в Балашихе, Перми, Волгограде в 1970-1980-х годах, с 1990-х значительно увеличилось число отделений, охватывающих всю страну). Для подготовки детских онкологов на кафедре была разработана унифицированная (типовая) учебная программа по детской онкологии с учебными и учебно-тематическими планами различных циклов, которую перерабатывали на протяжении последующего времени, внося необходимые изменения соответственно достижениям науки и практики в детской онкологии. Программа вообрала в себя широкий круг общих теоретических вопросов онкологии и частных, специфических проблем детской онкологии. В 1997 году в номенклатуру специальностей специалистов с высшим послевузовским образованием была включена специальность «Детская онкология». В 2014 году сотрудниками кафедры был разработан проект, легший в основу Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО) по специальности 31.08.14 «Детская онкология», утвержденного приказом Минобрнауки России 25 августа 2014 года № 1056, которым руководствуются все открытые в последующем курсы и кафедры детской онкологии.

В клиническую ординатуру принимаются врачи, имеющие высшее профессиональное образование по специальности «60103 Педиатрия» и по специальности «060101 Учебное дело». Обучение ведется с отрывом от основного места работы. Продолжительность обучения — 2 года. Целью профессиональной подготовки специалиста по детской онкологии (клиническая ординатура) является овладение клиническим ординатором в полном объеме систематизированными теоретическими знаниями по детской онкологии и практическими умениями и навыками, необходимыми для эффективной самостоятельной работы. Программа клинической ординатуры по специальности «Детская онкология» включает перечень знаний, умений и владений практическими навыками врача детского онколога (клинического ординатора). По окончании ординатуры проводится государственная итоговая аттестация (ГИА) и первичная аккредитация.

Ординаторы, проявившие склонность к научным исследованиям и принимавшие в них активное участие, имеющие печатные работы рекомендуется для поступления в аспирантуру и пополняют кадровый состав детских онкологических отделений больниц и научно-исследовательских институтов страны.

Подготовка специалиста является многоэтапным процессом. Последипломное образование врачей по детской онкологии предусматривает клиническую ординатуру, профессиональную переподготовку, регулярное повышение квалификации по направлению детской онкологии.

На цикл профессиональной переподготовки по специальности «Детская онкология» принимают врачей, имеющих высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101 Лечебное дело», «060103 Педиа-

трия» при наличии профессионального образования по одной из специальностей: «Педиатрия», «Детская хирургия», «Онкология». Целью цикла профессиональной подготовки по направлению детской онкологии является овладение теоретическим знанием, практическими навыками и умениями, необходимыми для самостоятельной работы детского онколога. Нормативный срок обучения на цикле профессиональной переподготовки составляет свыше 500 часов аудиторных занятий (576 часов). Слушатели, освоившие образовательную программу профессиональной подготовки и успешно прошедшие государственную итоговую аттестацию, сдавшие квалификационный экзамен, получают диплом профессиональной переподготовки государственного образца с последующей первичной аккредитацией.

Практически все врачи — детские онкологии страны прошли первичную специализацию и сертификацию на кафедре детской онкологии РМАНПО и в дальнейшем регулярно повышали свою квалификацию. Широка география подготовки врачей по детской онкологии — от дальних регионов России на Дальнем Востоке до европейской части страны ближнего и дальнего зарубежья.

Существует прямая зависимость результатов лечения от своевременности, поставленного диагноза и оказания адекватной специализированной помощи. Основными причинами запущенности опухолевых заболеваний у пациентов детского возраста является низкая онкологическая настороженность и отсутствие базовых знаний по детской онкологии у врачей клинических специальностей неонкологического профиля. Циклы повышения квалификации для этих врачей продолжительностью 36 часов («Диагностика и лечение злокачественных лимфом у детей», «Диагностика и лечение ретинобластомы у детей», «Проблемы детской онкологии», а также прерывистый цикл («Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей») — 144 аудиторных часа, распределённых в течение 4 месяцев, служат пропаганде знаний по детской онкологии. На кафедре продолжается разработка новых программ повышения квалификации врачей по наиболее актуальным темам детской онкологии.

Клинической базой кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» с момента ее создания является НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России с 300-кочным фондом. Это позволяет использовать огромный потенциал научно-практической деятельности института, уникальный клинический материал, накопленный за более чем сорокалетний период. Ординаторы и слушатели кафедры имеют возможность ознакомления с передовыми научно-техническими достижениями и концепциями в онкологии вообще и детской онкологии в частности. Благодаря регулярно проводимым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России научно-практическим конференциям, в том числе и с международным участием, школам, симпозиумам

и другим мероприятиям, учащиеся кафедры под руководством специалистов высокого класса осваивают все этапы диагностики и лечения злокачественных опухолей детского возраста. Кафедра располагает всем необходимым современным арсеналом учебно-методических средств от хорошо оснащённой клинической базы до высококачественных технических средств обучения. В 2020 году была открыта вторая клиническая база кафедры – ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» департамента здравоохранения города Москвы, расширившая возможности практической подготовки.

В последние годы на кафедре стали применяться новые технологии с использованием электронных ресурсов, были созданы программы дистанционного обучения. Усиливается значение проведения различных видов контроля для полноценного усвоения материала. В связи с этим сотрудниками кафедры разрабатываются и дополняются контрольно-оценочные материалы тестовых заданий различной сложности, ситуационные задачи, оценочные материалы в виде клинического разбора больных в малых группах с обсуждением рефератов, предложенных обучающимися.

Сотрудники кафедры ведут большую практическую научную работу, ежегодно выступают с докладами на значимых мероприятиях России и за её рубежами. Их статьи опубликованы как по онкологической тематике, так и по смежным врачебным специальностям в рейтинговых журналах. Профессионализм преподавателей находится в прямой зависимости от активности в научно-исследовательской работе и внедрении её достижений в практику непосредственно и через учебный процесс. Все сотрудники кафедры имеют научные степени доктора медицинских наук (9) и кандидата медицинских наук (2). Это ведущие специалисты в различных областях детской онкологии, имеющие огромный практический опыт в детской онкологии, возглавляющие научные группы международных копированных исследований. Лекции преподавателей кафедры часто включают материал, которого нет в учебниках и монографиях и даже обзорной литературе на русском языке. Это существенно облегчает знакомство слушателей с достижениями детской онкологии, особенно для тех специалистов, для которых доступность новой литературы и других видов информации ограничена.

В 2019 г. кафедре присвоено имя ее основателя – академика Льва Абрамовича Дурнова (рис. 1).

Авторы

<i>Поляков Владимир Георгиевич</i>	заведующий кафедрой детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН, тел.: +79039744865, vgp-04@mail.ru
<i>Бойченко Елена Игоревна</i>	доцент кафедры детской онкологии имени академика Л.А.Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (опухолей торако-абдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина Минздрава России, канд.мед.наук, доцент, тел.: +79037330858, e.i.boychenko@yandex.ru
<i>Сусулева Наталья Александровна</i>	профессор кафедры детской онкологии имени академика Л.А.Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, консультант отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапиягемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина Минздрава России, доктор мед.наук, доцент, тел.: +79055737879, susuleva@mail.ru
<i>Нечушкина Иннеса Викторовна</i>	профессор кафедры детской онкологии имени академика Л.А.Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктор мед.наук, профессор, тел.: +74959689729, ivnechushkina@mail.ru
<i>Иванова Надежда Михайловна</i>	д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7 (903) 599 05 55, e-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471
<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7 (903) 199 07 03, e-mail: timuronco@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5505-3068
<i>Валиев Тимур Теймуразович</i>	кафедры детской онкологии имени академика Л.А.Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, тел.:+79057977006, timurvaliev@mail.ru

Адуева У.Г.¹, Шароев Т.А.^{1,2,3}, Иванова Н.М.^{1,3}, Юрченко М.Ю.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ РАБДОИДНОЙ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

Цель

Демонстрация агрессивного течения и неэффективности противоопухолевой терапии с фатальным исходом у пациента с врожденной злокачественной рабдоидной опухолью (ЗРО) мягких тканей.

Материалы и методы

Ребенок от 2-й беременности путем ЭКО, первых родов путем кесарева сечения на 40-й неделе гестации, доношенный, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Сразу после рождения в правой скуло-орбитальной области определялось образование протяженностью 2 см и шириной 1,5 см, багрово-синюшного цвета, хрящевой плотности, на широком основании, с нечеткими контурами. При УЗИ поверхностно расположенное образование пониженной эхогенности, практически аваскулярное. На 7 сутки жизни с направляющим диагнозом: Гемангиома области лица ребенок госпитализирован в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». Образование на момент поступления увеличилось в размерах и составляло 2,0 x 2,5 x 0,7 см. МРТ ЦНС с контрастированием: в мягких тканях скуловой области справа определяется новообразование с относительно нечеткими контурами, неоднородной структуры, распространяющееся на правое веко, размерами 15 x 13 x 21 мм, с накоплением контрастного препарата по контуру образования. Признаков интракраниального распространения и метастазирования по структурам ЦНС не выявлено. В течение 6 суток нахождения в НПЦ образование увеличилось до 3,0 x 2,5 x 2,0 см. Учитывая быстрый рост, для морфологической верификации проведена открытая биопсия опухоли. Цитологическое исследование мазков отпечатков: материал представлен опухолевыми элементами ЗНО негемопоэтической природы средних и крупных размеров, с широ-

кой цитоплазмой, эксцентрично расположенными округлыми ядрами, с почкованием ядер, с двух- и многоядерными клетками, нельзя исключить рабдомиосаркому.

Учитывая цитологическое заключение, ребенку по жизненным показаниям до готовности гистологического заключения начата терапия по протоколу лечения сарком мягких тканей с применением препаратов винкристин и дактиномицин. Параллельно ребенок дообследован. КТ органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. МРТ органов грудной клетки, брюшной полости: патологии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, мягких тканей головы, шеи, регионарных и периферических лимфоузлов: патологий не выявлено. Цитологическое исследование костного мозга: опухолевых клеток не обнаружено.

Гистологическое заключение: фрагменты солидной опухоли, представленной неопластическими клетками среднего и крупного размера с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью, очагами некрозов. Результат ИГХ-исследования: клетки опухоли диффузно позитивны к PanCK; фокально к Myogenin. Единичные реакции в клетках с антителом к Desmin. Отрицательные реакции выявлены с антителами к INI-1, S100, SMA, CD68. Пролиферативный индекс по уровню экспрессии Ki-67 около 70%. Заключение: злокачественная рабдоидная опухоль.

После курса химиотерапии отмечена стабилизация опухолевого процесса. Противоопухолевая терапия продолжена по протоколу European Rhabdoid Registry (EURHAB). На первом этапе начата полихимиотерапия (ПХТ) альтернирующими курсами DOX/ICE/VAC. ПХТ проводилась с применением моноклональных антител — анти-VEGF — бевацизумаба. После проведения двух

курсов химиотерапии отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров первичной опухоли и появление нового очага в предушной области справа. МРТ всех структур ЦНС: в мягких тканях скуловой области справа сохраняется новообразование с относительно четкими ровными контурами, неоднородной структуры, распространяющееся на правое веко, размерами 32 x 17,5 x 24 мм (ранее 15 x 13 x 21 мм). В околоушной области справа определяется новообразование с относительно четкими ровными контурами, размерами 1,2 x 1,0 x 1,4 мм. КТ костей черепа и органов грудной клетки с контрастированием: определяется мягкотканное образование наружных тканей правой скуловой области 33 x 16 x 32 мм неоднородной структуры с относительно четкими контурами, включениями кальцинатов до 4 мм, деструкции прилежащих костных структур не выявлено. Метастазирования в структуры ЦНС, кости черепа и легкие не выявлено. Проведен 3-й курс ПХТ по схеме VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) – стабилизация опухолевого процесса.

Операция удаления рабдоидной опухоли правой половины лица, резекция правой околоушной слюнной железы. Гистологическое заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствует экстракраниальной рабдоидной опухоли с интрадермальным ростом; слюнная железа с ростом опухоли аналогичного строения. Результат ИГХ исследования: клетки опухоли позитивны в реакциях с антителами к Vimentin, фокально EMA, PanCK, SMA, MSA, PanTRK, единичные клетки опухоли позитивны в реакциях с антителами к Desmin и Calponin. Исследования с анти-S100, CK5/6, Synaptophysin, Chromogranin, P63 и SOX-10 не выявили аномалий фенотипа. В клетках опухоли отмечается утрата ядерного локуса экспрессии *INI-1*.

Молекулярно-генетическое исследование

При исследовании методом FISH (*EWSR1 BreakApart*, *FUS BreakApart*, *NTRK1 BreakApart*, *NTRK2 BreakApart*, *NTRK3 BreakApart* и *ETV6-NTRK3 Fusion/TranslocationProbe*) хромосомных aberrаций не обнаружено.

В послеоперационном периоде проведен курс ПХТ с применением препаратов 2-й линии (винкристин, темозоломид, иринотекан). При контрольном МРТ выявлено прогрессирование заболевания: появился новый очаг над правым верхним веком, образование в скулоорбитальной области справа, конгломерат шейных лимфатических узлов справа.

По жизненным показаниям начата терапия по индивидуальной схеме с применением препаратов 3-й линии: ифосфамид, дакарбазин, доксорубицин с положительной динамикой в виде сокращения размеров опухоли верхнего века и скуловой области справа на 80%, уменьшения размеров конгломерата шейных лимфоузлов на 50%. Учитывая положительную динамику, проведен второй курс по данной схеме – отмечен продолженный рост опухоли верхнего века, увеличение размеров конгломе-

рата шейных лимфоузлов, появление метастатических очагов в над- и подключичной области. В качестве попытки терапии проведен курс химиотерапии 4-й линии с применением препаратов винбластин, дактиномицин, циклофосфамид, цисплатин. Состояние ребенка с отрицательной динамикой обусловлено дальнейшим увеличением размеров опухоли, в виде усиления болевого синдрома, появление новых очагов в мягких тканях поясничной области, заушной и височной области справа и левого бедра, также отмечено нарастание отека мягких тканей, окружающих опухолевый конгломерат шеи справа, с переходом на затылочную, подключичную, шечную области. Ребенок переведен в паллиативный центр для проведения симптоматической терапии. Хочется отметить что химиотерапию ребенок переносил с гематологической токсичностью 3-4 степени с восстановлением показателей крови до 21 дня, все курсы ПХТ проведены с соблюдением положенного тайминга, некоторые курсы, учитывая прогрессирование заболевания, начинались раньше.

Обсуждение

Рабдоидные опухоли мягких тканей могут располагаться практически в любой части тела, часто встречаются в печени, сердце, ЖКТ, мягкие ткани шеи, спины, кожи [1]. Клинический прогноз крайне неблагоприятный, выживаемость варьирует от 17 до 33 % [2]. Неблагоприятными факторами являются ранний возраст на момент постановки диагноза и диссеминированные формы заболевания [3]. В более чем 80% случаях в основе развития ЗРО, лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *hSNF5/INI1/SMARCB1*, расположенным на длинном плече 22 хромосомы [4]. При лечении рабдоидных опухолей используют комплексный подход в рамках Европейского регистра рабдоидных опухолей (EU-RHAB) которая включает в себя локальный контроль, состоящий из хирургического удаления опухоли и ЛТ, полихимиотерапию из 9 курсов включающая в себя комбинацию таких препаратов, как винкристин, дактиномицин, циклофосфан, доксорубицин, ифосфамид, карбоплатин, эпозид, для части пациентов возможно проведение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК в качестве консолидации эффекта.

Таким образом, редкость ЗРО и крайне низкая выживаемость, несмотря на применение таких агрессивных методов терапии, во всем мире создают уникальную проблему для врачей, и требует интенсификации применяемых методов терапии и поиска новых подходов. Хочется выделить особую группу неонатальных форм ЗРО с более неблагоприятным прогнозом, которые, ввиду своих физиологических особенностей, имеют определенные ограничения для проведения полных доз химиопрепаратов, возрастные ограничения для лучевой терапии, что в свою очередь может приводить к прогрессированию и рецидивированию опухолевого процесса.

Литература

1. Bourdeaut, F., Freneaux, P., Thuille, B., Bergeron, C., Laurence, V., Brugieres, L., Verite, C., Michon, J., Delattre, O. & Orbach, D. (2008). Extra-renal non-cerebral rhabdoidtumours. *Pediatr Blood Cancer*, 51, 363-8.
2. Reinhard H., Reinert J., Beier R. et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 2008;19(3):819–23.
3. Sultan I., Qaddoumi I., Rodriguez-Galindo C. et al. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *PediatrBloodCancer* 2010;54(1):35–40.
4. Biegel, J.A., Kalpana, G., Knudsen, E.S., Packer, R.J., Roberts, C.W., Thiele, C.J., Weissman, B. & Smith, M. (2002a). The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *CancerRes*, 62, 323-8.

Авторы

<i>Адуева Ума Гасановна</i>	детский онколог онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; Тел. +7(915)-195-19-97; adueva.1989@mail.ru; ORCID— 0000-0001-8253-0563
<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «РМАНПО» МЗ РФ; Тел. +7(903)-199-07-03; timuronco@mail.ru; ORCID — 0000-0002-1898-3068
<i>Иванова Надежда Михайловна</i>	д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; Тел.: +7 (903) 599 05 55; det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471
<i>Юрченко М.Ю</i>	детский онколог онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» Тел.: +7(967)-150-93-96; yurchenkomasha@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7662-0527

Крянев А.М., Щербенко О.И., Антоненко Ф.Ф., Иванова Н.М., Регентова О.С., Зелинская Н.И., Шевцов А.И., Сидибеев Н.

ВАРИАНТ ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОЙ МАССИВНОЙ ОСТЕОСАРКОМОЙ ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
Отделение лучевой терапии детей с койками онкологии

Ключевые слова

Остеосаркома, радиотерапия, паллиативное и симптоматическое лечение.

Актуальность

Остеосаркома составляет 3% всех злокачественных опухолей в детском возрасте с встречаемостью в 4.4 случаев на 1 млн детского населения и преобладанием в возрастной группе 12-17 лет. Наиболее частовозникает в зонах наибольшей пролиферации «ростовой пластинки»: длинных трубчатых костях конечностей, особенно в дистальной части бедренной кости (30%), проксимальной части большеберцовой кости (15%), проксимальной части плечевой кости (15%). В длинных трубчатых костях опухоль обычно локализуется в метафизе (90%), реже — в диафизе (9%) и крайне редко — в эпифизе [1]. Исследования показывают низкую чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии. Однако по некоторым литературным данным, удавалось достичь 75% локального контроля опухоли первичных пациентов [2]. Порядка 15-20% пациентов с остеосаркомой являются первично метастатическими. В большинстве исследований подчеркивается непосредственная радиорезистентность опухоли, ввиду чего радиотерапия (РТ) не рассматривается с точки зрения инициального подхода к лечению. Однако часть исследователей обосновывают применение РТ наличием нерезектабельной опухоли и выраженностью сопутствующей симптоматики, в том числе с паллиативной целью. Стоит отметить, что такой подход имеет ряд преимуществ в виде уменьшения интенсивности сочетанной симптоматики, увеличения безрецидивного периода, причем терапевтически значимый ответ на лечение достигается в 50-54% случаев [3].

Цель

Оценка результата и переносимости паллиативного курса радиотерапии с использованием режима гиперфракционирования при массивной остеосаркоме у подростка.

Материалы и методы

Пациент Г. 13 лет — с ноября 2020 появились боли в правой подвздошной области. На R-графии — заподозре-

на опухоль правой подвздошной кости. В НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина 19.12.2020 выполнена открытая биопсия опухоли — установлен диагноз «Остеосаркома правой подвздошной кости T3N0M0. Стадия III». С 29.12.2020 проводилась ПХТ в рамках протокола EURAMOS (24 недели) 2 введения СИАХТ, 6 курсов Gem/Tax, без эффекта. Ребенок признан паллиативным относительно основного заболевания. На МРТ малого таза с КУ от 28.01.2022 — в правой подвздошной кости определяется новообразование с мягкотканым компонентом неоднородной структуры, с относительно четкими неровными контурами, избирательно и интенсивно накапливающее контрастный препарат, размерами 122 x 114 x 122 мм. По данным сцинтиграфии костей от 16.03.2022 определяются очаг повышенного накопления РФП в костях таза, справа с ИН — 349%. При дообследовании данных за отдаленное метастазирование не получено. По данным МСКТ органов брюшной полости и малого таза с КУ от 24.03.2022 — правая подвздошная кость представлена объемным образованием неправильной формы с четкими контурами, ячеистой структуры, размерами 142 x 115 x 130 мм. Консультирован хирургом в составе консилиума от 24.03.2022 — учитывая осложнения основного заболевания (токсической нефропатии, гидроторакса, гидроперикарда) — проведение химиотерапии и оперативного этапа лечения не показано. В июне 2022 обратились в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, где пациент обсужден на консилиуме — решено провести курс радиотерапии на область массива опухоли с паллиативной целью. С 08.06.2022 по 13.07.2022 проведен курс локальной радиотерапии в режиме гиперфракционирования до СОД 40.0 Гр. 19.09.2022 пациенту выполнено удаление опухоли подвздошной кости, крестца и области вертлужной впадины справа. Гистологически верифицирована остеосаркома с терапевтически индуцированным патоморфозом II степени. В течении 7 месяцев пациент находится на динамическом контроле со стабилизацией процесса.

Результаты

Пациенту был проведен курс радиотерапии локально на зону массива опухоли в правой подвздошной области,

в режиме гиперфракционирования – с РОД 1.0 Гр, 2 раза в сутки с перерывом 6-8 часов, до СОД 40.0 Гр с оптимизацией дозного распределения (IMRT). При дальнейшем наблюдении отмечалась некоторая редукция объема опухоли и, что важно, отсутствие отдаленного метастазирования. В сентябре 2022 года пациенту удалось субтотально удалить объемное образование и достичь на данный момент стабилизации заболевания. При дополнительном инструментальном контроле отмечается отсутствие метастазирования по органам и системам.

Обсуждение и выводы

За 30 лет прогноз у детей с остеосаркомой практически не изменился, несмотря на значимое количество нововведений и терапевтических опций. Причем стандартный подход в виде интенсивной многокомпонентной неoadъювантной терапии в случае нерезектабельной опухоли значительно ухудшает прогноз и увеличивает риски метастазирования [4]. Однако даже при отсутствии куративных методов лечение таких форм РТ улучшает показатели ло-

кального контроля и позволяет улучшить качество жизни пациента, как показали недавние исследования [5-8]. С учетом вероятной относительной радиорезистентности остеосаркомы применяемый вариант РТ предполагал снижение токсичности с учетом применения более низких доз в EQD240.0 Гр и расщепления подводимой дневной дозы с временными интервалами в 6-8 часов. Подобный прецедент проведения сокращенного курса гиперфракционной радиотерапии при низкочувствительной массивной опухоли, основанный в том числе на международном опыте, показывает возможности и перспективы применения РТ у пациентов с нерезектабельными опухолями ввиду значимого влияния на качество жизни и вероятного локального контроля за заболеванием. В пользу последней также могут свидетельствовать довольно низкая токсичность и отсутствие поздних постлучевых осложнений. Подобные методики мало оценены, но, по всей вероятности, могут обеспечить терапевтически значимый эффект в короткие сроки, с учетом метастатического характера таких заболеваний.

Литература

1. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009; 152:3-13. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1. PMID: 20213383.
2. Christopher L. et al, MD Curative-intent radiotherapy for pediatric osteosarcoma: the St. Jude experience // *Pediatr Blood Cancer.* – 2019. – №66(8). – С. e27763.
3. Chen, EL, Yoo, CH, Gutkin, PM, et al. Outcomes for pediatric patients with osteosarcoma treated with palliative radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67: e27967.
4. Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. *Biomed Eng Online.* 2021 Mar 2;20(1):24. doi: 10.1186/s12938-021-00860-0. PMID: 33653371; PMCID: PMC7923306.
5. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(2):147-155.
6. Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG, et al. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(5):976-982.
7. Hundsdoerfer P, Albrecht M, Rbhl U, Fengler R, Kulozik AE, Henze G. Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2447-2451.
8. Gore L, Greffe BS, Rothenberg SS, Erickson M, Schreiber DP, Handler MH. Long-term survival after intralesional resection and multimodal therapy of thoracic spine osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(6):400-402.

Авторы

<i>О.И. Щербенко</i>	д.м.н., профессор, заведующий научно-организационным отделом ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: sherbenko@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0786-5448
<i>Ф.Ф. Антоненко</i>	член-корреспондент РАН, д.м.н., руководитель лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: ffantonenko@rncrr.ru, https://orcid.org/0000-0001-5900-6755
<i>Н.М. Иванова</i>	д.м.н. заведующая онкологическим отделением № 1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0001-5282-0471
<i>О.С. Регентова</i>	к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии детей с койками онкологии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: olgagraudensh@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-0219-7260
<i>Н.И. Зелинская</i>	старший научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: nizelinskaya@gmail.com
<i>А.И. Шевцов</i>	радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии РНЦРР, e-mail: shevtsov2009@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-4539-5187
<i>Н. Сидибе</i>	радиотерапевт отделения лучевой терапии детей с койками онкологии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: nellssin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5556-0166
<i>А.М. Крянев</i>	радиолог отделения лучевой терапии детей с койками онкологии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: cryanew@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1505-2976

УДАЛЕНИЕ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕРМИНОГЕННО-КЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КРЕСТЦОВОКОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ У НОВОРОЖДЕННОЙ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

⁴Педиатрический факультет ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Герминогенные опухоли (ГО) часто встречаются в детском возрасте. Новообразование регистрируется в крестцово-копчиковой области, малом тазу, грудной и брюшной полостях, забрюшинном пространстве, реже в головном мозге. В основу большинства современных классификаций ГО положен гистогенетический принцип происхождения опухолей из примордиальных и плюропотентных герминогенных клеток.

У новорождённых и детей первого года жизни чаще всего наблюдаются тератомы, которые в свою очередь делятся на зрелые, незрелые и злокачественные. Уже при рождении, а иногда еще до рождения ребенка при скрининговом ультразвуковом обследовании матери у плода может быть выявлена опухоль в крестцово-копчиковой области, малом тазу.

Диагностический алгоритм включает клинические, лабораторные и визуализирующие методы исследований. К последним относятся ультразвуковая (УЗИ), магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томографии (КТ). Учитывая возраст большинства пациентов (новорождённые и дети первого года жизни), предпочтение следует отдавать исследованиям, не несущим лучевую нагрузку: УЗИ и МРТ.

Выбор лечебной тактики при тератоме зависит от природы опухоли, её гистогенеза. Если при незрелых и злокачественных тератомах применяют комбинированное лечение (сочетание химиотерапии с хирургическим вмешательством), то при доброкачественных (зрелых) опухолях используется только хирургический метод. При небольших размерах крестцово-копчиковой опухоли операция не представляет больших трудностей для хирурга.

В случаях, когда опухоль достигает больших и очень больших размеров, распространяется в полость малого таза, иногда занимая весь его объем, растет забрюшинно, оттесняя и сдавливая окружающие органы и ткани, магистральные сосуды, выполнение хирургического вмешательства представляет большие трудности для всей операционной бригады. В таких сложных ситуациях необходимо тщательное обследование ребенка, адекватная оценка имеющейся ситуации, для выработки плана предстоящей операции.

Цель

Демонстрация возможности современной онкохирургии при удалении больших опухолей у новорождённых.

Ребенок П., поступил в онкологическое отделение НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы (НПЦ) в возрасте 17 дней жизни с направляющим диагнозом «Опухоль малого таза».

При УЗИ брюшной полости, выполненном при рождении, в малом тазу определяется дополнительное поликистозное образование, одна из кист имеет размеры 57 x 42 x 80 мм, содержимое кист анэхогенное. Образование оттесняет мочевой пузырь кверху до уровня пупка. Через катетер мочевой пузырь был заполнен, опорожнение самостоятельное, свободное. Клинически признаков обструкции мочевых путей и ЖКТ не отмечалось.

На 8 сутки жизни проведено МРТ исследование. Заключение: объёмное образование в мягких тканях ягодичной области, пресакральной зоны с признаками распространения в позвоночный канал следует расценивать как тератому.

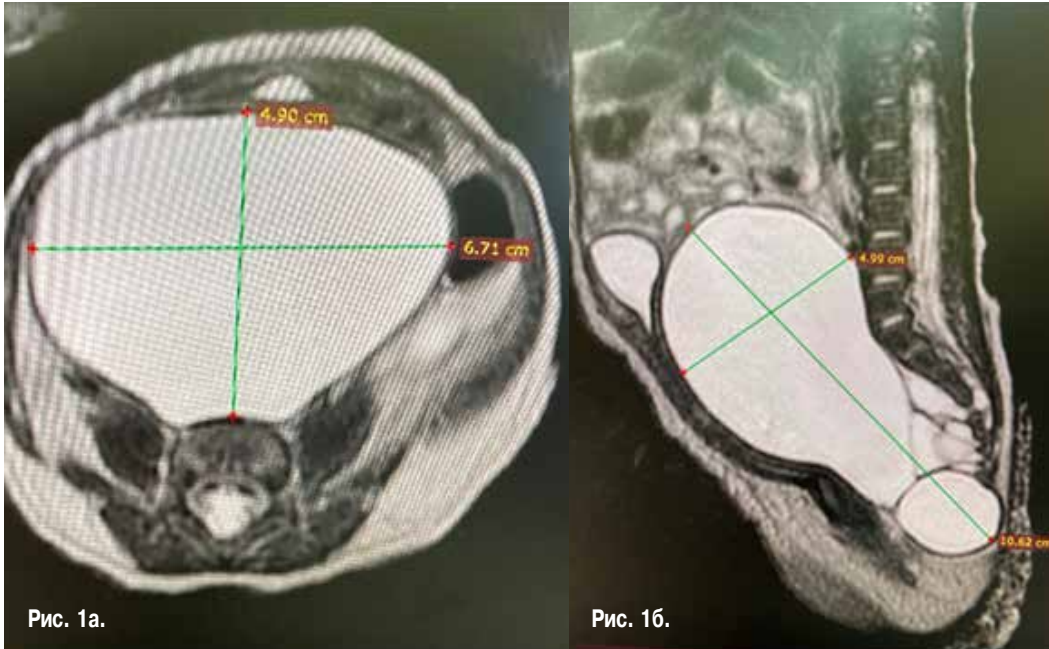


Рис. 1а. На аксиальных томограммах отчетливо определяется опухоль, занимающая полость малого таза, оттесняющая мочевой пузырь кпереди и вверх. Новообразование имеет кистозно-солидное строение, размерами 4,9 х 6,71 см

Рис. 1б. На боковой проекции опухоль своей задней поверхностью прилежит к крестцу, верхняя граница новообразования находится на уровне 2 поясничного позвонка. Копчик находится в толще новообразования. Опухоль состоит из нескольких узлов разной плотности. Размеры новообразования 10,0 х 5,0 см

На серии магнитно-резонансных томограмм (МРТ) малого таза, пояснично-крестцовой области, минимально в мягких тканях ягодичной области выявляется объёмное образование крупных размеров, неоднородной структуры, представленное кистозно-солидным компонентом с чёткими неровными контурами – суммарными размерами 10,9 х 7,0 х 5,4 см, располагающееся в области копчика, пресакрально и паравертебрально, плотно прилежит к позвонкам до уровня L4, верхний край образования доходит до уровня L2. Образование имеет плотную капсулу, распространяется по межпозвоночным отверстиям в позвоночный канал с обеих сторон, преимущественно справа на уровне S3. Высота тел позвонков не снижена, поясничный лордоз сглажен. Кости копчика визуализируются, копчик деформирован, расположен внутри образования.

Заключение: объёмное образование в мягких тканях ягодичной области, пресакральной зоны с признаками распространения в позвоночный канал следует расценивать как тератому (рис. 1а, б).

Состояние девочки при поступлении в онкологическое отделение, было оценено как средней тяжести, самочувствие оставалось удовлетворительным. По органам и системам дыхания, кровообращения – без особенностей. У ребенка склонность к запорам.

Местные проявления заболевания: при осмотре живот деформирован за счет выбухания в нижней половине. При пальпации определяется опухолевидное новообразование, плотной консистенции, несмещаемое, безболезненное, имеющее довольно четкий контур. Верхняя граница опухоли находится на 2 см выше пупка (рис. 2). Нижний полюс опухоли уходит глубоко в малый таз до уровня анального отверстия. При пальцевом исследовании прямой кишки под наркозом нижний полюс опухоли находится на 2 см выше ануса.

Ребенку проведено комплексное обследование, включающее клинические, лабораторные, лучевые методы исследования. По результатам у ребенка диагностирована герминогенная опухоль крестцово-копчиковой области, распространяющаяся на область малого таза, позвоночно-



Рис. 2. Внешний вид ребенка перед операцией. При осмотре живот деформирован за счет выбухания в нижней половине. При пальпации определяется опухолевидное новообразование, плотной консистенции, несмещаемое, безболезненное, имеющее довольно четкий контур. Верхняя граница опухоли находится на 2 см выше пупка

го канала на уровне крестца, забрюшинное пространство. Показатели АФП – в пределах возрастной нормы.

После консилиума онкологов, лучевых диагностов, анестезиологов-реаниматологов принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме удаления опухоли.

22 июня 2021 г. операция: удаление опухоли малого таза с резекцией копчика.

Операция состояла из 2-х этапов:

1 этап. В положение ребенка на животе выполнен дугообразный разрез в крестцово-копчиковой области. Тупым и преимущественно острым путем рассечены мягкие ткани над опухолью. Новообразование имеет макроскопически кистозное строение, состоит из довольно крупных сливающихся узлов, имеющих плотную капсулу (рис. 3). Копчик находится в толще опухоли. Произведена резекция копчика. Аккуратно, не нарушая целостности капсулы, опухоль выделена из окружающих тканей, отделена от крестца и прямой кишки. Контроль стенки прямой кишки осуществлялся за счет трубки, установленной в просвет кишки до начала операции.

Послойное ушивание раны крестцово-копчиковой области с оставлением силиконовой дренажной трубки.

2 этап. Положение ребенка на спине с валиком под ягодицами. Нижнесрединная лапаротомия. Послойно вскрыта брюшная полость. Скудное количество серозного выпота, прозрачного, без запаха. Выпот отправлен в лабораторию для цитологического анализа. После разделения мягких тканей обнаружена опухоль кистозного строения, имеющая плотную капсулу. Новообразование больших размеров, заполняет весь объем малого таза. Верхняя граница опухоли расположена несколько выше пупка (рис. 4).

С определенными техническими трудностями опухоль выделена из окружающих тканей, отделена от подвздошных сосудов, мочеточников, мочевого пузыря, матки и удалена. Осложнений во время операции не было. Кровопотеря минимальная и не потребовала переливания компонентов крови. Послойное ушивание раны живота. Спирт, асептическая наклейка.

Течение послеоперационного периода без особенностей. Заживление ран первичным натяжением.

Гистологическое исследование (микроскопическое описание): в доставленном материале визуализируется многокомпонентное образование, представленное участками грубоволокнистой соединительной ткани, участками, напоминающими стенку бронха, сосудистым сплетением боковых желудочков головного мозга, а также скоплениями зрелой глиальной ткани.

Заключение: зрелая тератома.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Учитывая радикальность выполненной операции, гистологическое заключение, рекомендовано наблюдение участкового педиатра и детского хирурга по месту жительства.

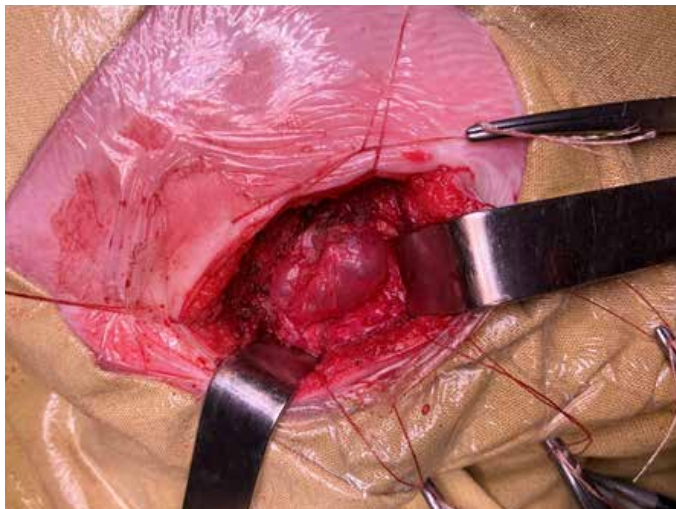


Рис. 3. Этап операции. Дугообразный разрез в крестцово-копчиковой области. Тупым и преимущественно острым путем рассечены мягкие ткани над опухолью. Новообразование имеет макроскопически кистозное строение, состоит из довольно крупных, сливающихся узлов, имеющих плотную капсулу

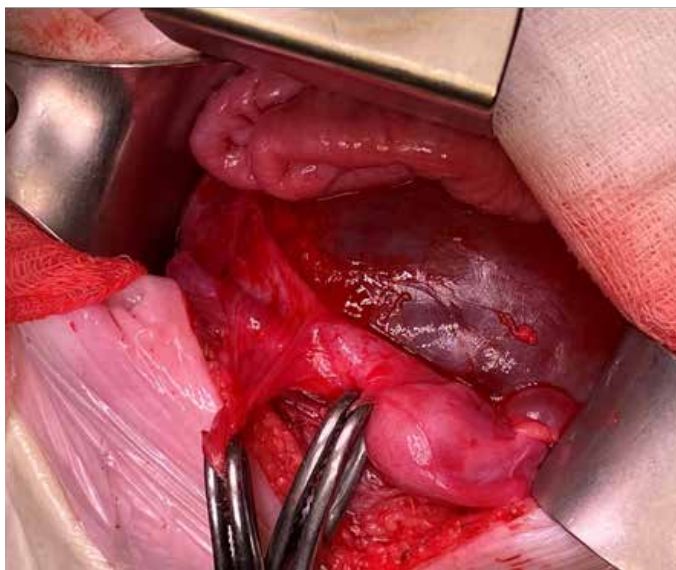


Рис. 4. Этап операции. После разделения мягких тканей обнаружена опухоль, кистозного строения, имеющая плотную капсулу. Новообразование больших размеров, заполняет весь объем малого таза. Верхняя граница опухоли расположена несколько выше пупка

Таким образом, несмотря на доброкачественную природу опухоли удаление тератомы большого размера, заполняющих всю полость малого таза, с распространением в брюшную полость, сдавливающих и оттесняющих окружающие органы и ткани, представляет известные трудности для хирургов. Выполнение таких операций требует опыта, умения ориентироваться в анатомии измененных тканей, органов и сосудов, чтобы избежать интра- и послеоперационных осложнений у новорожденных и младенцев.

Авторы

<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7(903)-199-07-03; timuronco@mail.ru; orcid: 0000-0002-1898-3068
<i>Нишионов Дильмурод Кузибаевич</i>	кандидат медицинских наук, детский онколог, детский хирург онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; тел. +7(906)-039-31-66
<i>Адуева Ума Гасановна</i>	детский онколог онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; тел. +7(915)-195-19-97; adueva.1989@mail.ru
<i>Погосова Анна Робертовна</i>	студентка 4 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; тел. +7(926)-418-40-07; a.pogosova00@mail.ru

Шароев Т.А.^{1,2,3}, Савлаев К.Ф.¹, Рохоев М.А.¹, Нишонов Д.К.¹, Адуева У.Г.¹

УДАЛЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ МАЛОГО ТАЗА, С ПАХОВО-ПОДВЗДОШНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ У РЕБЕНКА ПЯТИ С ПОЛОВИНОЙ ЛЕТ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

Рабдомиосаркома (РМС) – высоко агрессивная злокачественная опухоль, часто встречающаяся в детском возрасте, относящаяся к группе сарком мягких тканей. В структуре всех злокачественных опухолей у детей старше 1 года РМС занимает третье место (8%), уступая гемобластомам и опухолям центральной нервной системы. Новообразование преимущественно исходит из мускулатуры, имеющей поперечнополосатую исчерченность. Однако опухоль может локализоваться и во внутренних органах (печень, яички, почки, простата, мочевого пузыря и проч.). При локализованных стадиях (I-II), когда отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы, в случаях правильно выбранного лечения прогноз благоприятный. Больные, у которых выявлены местно-распространенные и/или метастатические опухоли, имеют более серьезный прогноз заболевания, который зависит от адекватно выбранной стратегии и тактики лечения, морфологического вида РМС.

РМС имеет тенденцию к быстрому росту, раннему развитию метастазов. Локализуясь в малом тазу, опухоль может расти, не вызывая на первых порах существенного ухудшения состояния ребенка, общих и местных клинических проявлений болезни. По мере увеличения опухоль может вызвать компрессию окружающих органов, тканей, сосудов и нервов, что в свою очередь вызывает различные клинические проявления болезни. Так, при сдавлении нервов появляются боли, часто довольно интенсивные, что может привести к нарушению функции органа или конечности. При сдавлении мочеточников опухолью малого таза больших размеров могут возникнуть дизурия, нарушение оттока мочи вплоть до анурии, что требует наложения нефростомы и т.д. Несмотря на высокую чувствительность РМС к противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ), встречаются случаи, когда ПХТ не оказывает желаемого эффекта (незначительное сокращение разме-

ров новообразования) и выполнение второго этапа лечения – хирургического представляется достаточно сложным. В настоящей публикации мы хотели бы поделиться случаем успешного выполнения хирургического вмешательства у ребенка с местно-распространенной РМС больших размеров.

Цель: демонстрация возможности современной онкохирургии при удалении местно-распространенных опухолей малого таза.

Мальчик С., 5,5 лет, проживающий в Пскове, заболел в конце февраля 2021 г., когда появились боли в животе, купирующиеся самостоятельно, изменился стул (запоры стали чередоваться с диареей). Получал симптоматические средства. В марте стали регистрироваться подъемы температуры без видимых причин. Участковым врачом были назначены антибиотики, на фоне которых состояние улучшилось, температура нормализовалась. Между тем, оставались изменения со стороны стула и периодически возникающие боли в животе. В апреле ребенок стал жаловаться на боли в левой ноге, не постоянные, проходящие самостоятельно без приема медикаментов. В мае родители заметили увеличение и уплотнение живота в нижних отделах. Ребенок был осмотрен хирургом городской больницы по месту жительства. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружена опухоль малого таза, выступающая над лоном, размерами 10,0 x 7,0 см. С этого момента состояние ребенка стало стремительно ухудшаться, стал увеличиваться в объеме живот.

3 мая пациент был госпитализирован в городскую больницу Пскова. При обследовании (УЗИ, КТ, МРТ) выявлена опухоль малого таза размерами 10,0 x 9,0 x 7,5 см, оттесняющая мочевой пузырь, сдавливающая органы малого таза, вызывающая затруднение оттока мочи, расширенные лоханки обеих почек. Больной переведен в специализированную клинику г. Санкт-Петербурга, где пациенту были

наложены нефростомы с обеих сторон. На основании выполненного комплексного обследования ребенка, включая биопсию опухоли, была диагностирована эмбриональная РМС. Больной стратифицирован в группу высокого риска. С предоперационной целью пациенту был проведен курс полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу лечения сарком мягких тканей SWS-2009. Несмотря на проводимую ПХТ после 3-х блоков лечения размеры опухоли увеличились до 12,5 x 11,2 x 7,3 см. Для проведения хирургического этапа лечения после консультации пациента онкологами НПЦ ребенок был госпитализирован в наш центр.

Состояние при поступлении оценивалось как объективно довольно тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие – средней тяжести. Со стороны органов и систем дыхания, кровообращения – без особенностей. При осмотре отмечается увеличение живота ребенка за счет выбухания нижних отделов, где пальпируется плотная, неподвижная опухоль до 12 см в диаметре. Верхняя граница опухоли на 1,0 см выше пупка. В паховых областях (отмечено овалами) с обеих сторон пальпируются плотные мелкие (2-3 мм в диаметре) лимфоузлы (рис. 1). При пальцевом исследовании прямой кишки нижний полюс опухоли определяется на высоте примерно 6 см. Признаков прорастания слизистой прямой кишки нет. Мочеиспускание осуществляется через установленные с обеих сторон нефростомы (на рис. 1 обозначены стрелками). По утрам помимо выделения мочи по нефростомам ребенок мочится самостоятельно естественным путем.



Рис. 1. Опухоль определяется над лоном, имеет плотную консистенцию, неподвижная, до 12 см в диаметре. В паховых областях пальпируются мелкие (2-3 мм) плотные лимфоузлы. Стрелками обозначены нефростомы

Ребенок поступил на хирургический этап лечения. При сравнении магнитно-резонансных томограмм (МРТ) выполненных 15.07.21, и данных от 12.05.21 регистрируется увеличение размеров опухоли малого таза. Органы малого таза сдавлены и оттеснены опухолью. Верхний полюс новообразования находится на уровне L4-5 позвонков. Сигмовидная и прямая кишка компримированы. Левые внутренние подвздошные сосуды (артерия и вена) проходят в толще опухоли, правые подвздошные сосуды проходят по поверхности опухоли. Не исключается их подкапсульное расположение (рис. 2а, 2б).



Рис. 2а. Магнитно-резонансная ангиография – реконструкция. Определяется больших размеров опухоль, занимающая полость малого таза, распространяющаяся вверх по забрюшинному пространству. Ветви аорты и нижней полой вены в области бифуркации огибают поверхность опухоли, интимно связаны с капсулой новообразования. Внутренняя левая подвздошная вена уходит в толщу опухоли

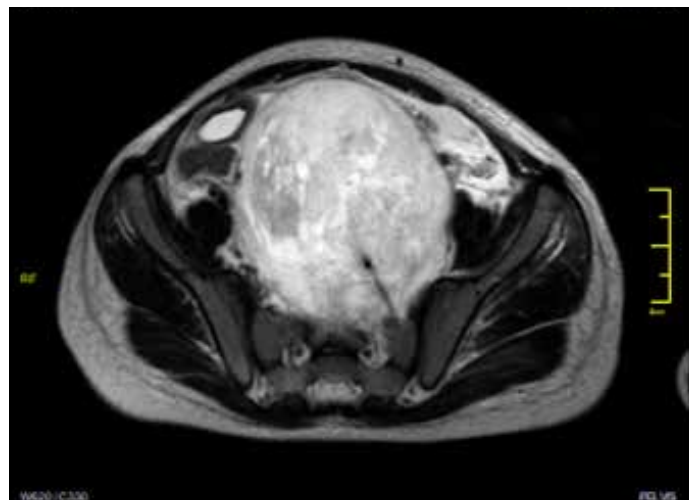


Рис. 2б. Магнитно-резонансная ангиография. Аксиальный срез. Опухоль занимает полость малого таза, спускается ко дну таза, вызывая компрессию мочеточников и прямой кишки

После обсуждения ребенка на консилиуме онкологов, лучевых диагностов, урологов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов принято решение о выполнении операции удаления опухоли.

27 июля – операция

1) нижнесрединная лапаротомия, удаление опухоли малого таза;

2) двусторонняя паховая лимфодиссекция.

1) Нижнесрединная лапаротомия. Послойно вскрыта брюшная полость. Скудный прозрачный серозный выпот без запаха. В ране прилежит плотная красновато-белесоватая, неподвижная опухоль, расположенная между подвздошными костями. Верхняя граница опухоли чуть выше пупка. Вскрыта брюшина над опухолью. Острым путем начато выделение новообразования из окружающих тканей (рис. 3). Участок брыжейки толстой кишки и сальника, подпаянные к передней и верхней поверхностям опухоли, выделены, перевязаны и пересечены.



Рис. 3. Нижнесрединная лапаротомия. Послойно вскрыта брюшная полость. В ране определяется плотная красновато-белесоватая опухоль. Вскрыта брюшина над опухолью

Найден левый мочеточник, уходящий в толщу опухоли, двигаясь в медиальном направлении к центральному отделу новообразования (рис. 4). С большими техническими трудностями левый мочеточник выделен из толщи опухоли.

Выделены наружные общие подвздошные артерии и вены. Следует отметить, что левые общие и наружные подвздошные сосуды (артерии и вены) проходили под капсулой новообразования. Острым путем сосуды отделены от опухоли. Внутренние левые подвздошные артерия и вена уходили в глубину опухоли. Их выделение не представлялось возможным. Внутренняя артерия и вена пере-

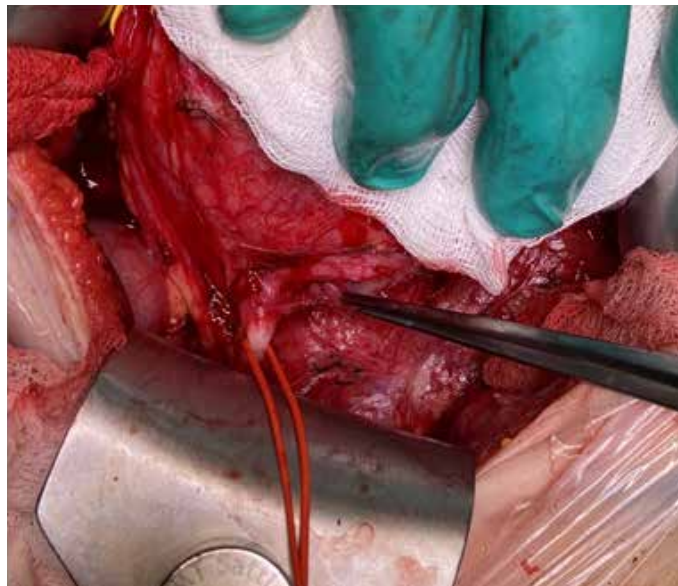


Рис. 4. При ревизии обнаружен левый мочеточник (отмечен стрелкой), имеющий извитой контур, уходящий в толщу опухоли. С техническими трудностями мочеточник выделен из ткани опухоли

вязаны и пересечены. Мочевой пузырь сдавлен опухолью и оттеснен вниз к тазовому дну. Признаков врастания опухоли в стенку мочевого пузыря нет. Задняя стенка мочевого пузыря острым путем отделена от опухоли. Нижний отдел сигмовидной кишки и прямая кишка прилежали к опухоли, без признаков прорастания в кишечную стенку. Острым путем часть сигмовидной и прямая кишка отделены от новообразования. Нижний полюс опухоли выделен, после чего новообразование удалено макроскопически радикально. Контроль гемостаза. Послойное



Рис. 5. Макропрепарат удаленной опухоли

ушивание раны живота с оставлением силиконовой дренажной трубки.

Макропрепарат удаленной опухоли представлен на рисунке 5.

2) Линейные разрезы в паховых областях длиной до 5 см. Используя электрохирургию, произведена паховая лимфодиссекция с обеих сторон. Удалены лимфоузлы с подкожно-жировой клетчаткой. Гемостаз. Ушивание ран паховых областей. Течение послеоперационного периода без осложнений.

Таким образом:

- удаление больших по объему опухолей у детей имеет свои особенности, одной из которых является высокая травматичность хирургического вмешательства;
- учитывая относительно большие размеры полости таза, новообразования имеют возможность некоторое время протекать с минимальными местными и общими про-

явлениями, не вовлекая в процесс окружающие ткани, нервы и сосуды;

- достигая значительных, а иногда и очень больших размеров, операция по удалению опухоли малого таза сопряжена с высоким риском повреждения магистральных сосудов: нижнего отдела аорты и нижней полой вены и их ветвей;

- почти всегда в процессе хирургического вмешательства хирургу приходится отделять опухоль от задней стенки мочевого пузыря. Этот этап должен выполняться чрезвычайно аккуратно, чтобы не повредить стенку пузыря со всеми вытекающими из этого осложнениями;

- хирургическая бригада должна состоять из хирурга, имеющего опыт выполнения операций на органах малого таза, квалифицированных ассистентов и анестезиолога, способных предотвратить и купировать возможные в процессе операции осложнения.

Авторы

<i>Шароев Тимур Ахмедович</i>	д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел. +7(903)-199-07-03; timuronco@mail.ru; orcid: 0000-0002-1898-3068
<i>Савлаев Казбек Фидарович</i>	к.м.н., ст.н.с. научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», детский онколог, детский хирург
<i>Рохоев Магомед Ахмадулаевич</i>	н.с. научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ», детский онколог, детский хирург; тел. +7(929)-538-38-68; rokhoev@gmail.com
<i>Нишионов Дильмурод Кузибаевич</i>	к.м.н., детский онколог, детский хирург онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; тел. +7(906)-039-31-66
<i>Адуева Ума Гасановна</i>	детский онколог онкологического отделения №1 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; тел. +7(915)-195-19-97; adueva.1989@mail.ru

Нишонов Д.К.¹, Шароев Т.А.^{1,2,3}, Иванова Н.М.^{1,3}

РАБДОМИОСАРКОМА МАЛОГО ТАЗА У МАЛЬЧИКА ДЕВЯТИ ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт им. М.Ф. Владимирского»

³Кафедра детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Последипломного Образования» МЗ РФ

Введение

Рабдомиосаркома (РМС) — злокачественная опухоль, исходящая из поперечнополосатой мускулатуры. Этот вид опухоли часто встречается в структуре злокачественных опухолей у детей, составляя 5% опухолей детского возраста и около 50% всех сарком детского возраста [1, 2, 3]. Существуют два возрастных пика заболеваемости: 2-5 лет и 15-19 лет [5]. Для старшей возрастной группы прогноз менее благоприятный, поскольку заболевание протекает более агрессивно. Международная классификация опухолей мягких тканей ВОЗ выделяет 4 типа рабдомиосарком: эмбриональный (включая ботриоидный), альвеолярный, плеоморфный и смешанный. В последние годы выделяют также юнгоподобный тип и недифференцированную мезенхимальную саркому [4, 6, 7].

Около 20 % РМС первично исходит из органов мочеполовой системы. Источником происхождения опухоли могут быть мышцы таза (чаще всего), мочевого пузыря, простаты. РМС характеризует высокая степень злокачественности, способность к раннему рецидивированию и метастазированию [2,8]. При установлении диагноза у 10-20% пациентов имеются метастазы, с наиболее частой локализацией их в костях, легких и отдаленных лимфатических узлах. Это в значительной степени обусловлено поздней диагностикой вследствие скудной симптоматики заболевания на ранних стадиях опухолевого процесса. Имея высокую биологическую агрессию, опухоль быстро распространяется на соседние органы и ткани, прорастая их. Быстро увеличиваясь в размерах, новообразование окружает сосудистые структуры, затрудняя хирургическое вмешательство — удаление новообразования [1, 5].

Лечение РМС состоит из комбинации хирургического и лекарственного методов (химиотерапии). При необходимости назначается лучевая терапия.

Учитывая особенности течения РМС области таза, адекватное лечение данной патологии детского возраста является сложной проблемой детской онкологии. Ранняя диагностика, внедрение риск-адаптированных программ лечения, дифференцированный подход к локальному контролю, совершенствование сопроводительной терапии позволяет увеличить общую выживаемость пациентов [1, 5, 9, 10, 11, 12].

Цель: демонстрация собственного клинического случая с пациентом М. 9 лет, который поступил в онкологическое отделение НПЦ медицинской помощи детям в мае 2016 года с опухолью малого таза и множественными метастазами в оба легких.

Материалы и методы

Мальчик М., 9 лет, поступил в онкологическое отделение Научно-практического центра медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы в мае 2016 г. с направляющим диагнозом «РМС малого таза справа». Со слов родителей болен с осени 2014 года, когда появились дизурические проявления. Лечился по месту жительства по поводу инфекции мочевыводящих путей. С 27.03.16 отмечен подъем температуры тела до фебрильных значений. Госпитализирован в ИГО ГБУ РО ОДКД г. Рязани, где при дообследовании выявлено:

- рентгенография органов грудной клетки — двусторонний опухолевый плеврит;
- компьютерная томография малого таза с контрастным усилением: опухоль, исходящая из малого таза (простаты?) 98 x 97 x 75 мм, с четкими границами, заполняет весь

объем малого таза, смещает мочевой пузырь кверху, прорастает внутренние запирающие мышцы с обеих сторон. Граница между опухолью и кишкой отсутствует. Деструкции костных структур в зоне исследования не выявлено;

- компьютерная томография органов грудной клетки: множественные метастатические очаги в легких, двусторонний плеврит

31.03.16 выполнена операция – биопсия опухоли мочевого пузыря. Интраоперационно выявлена тотальная опухолевая инфильтрация стенки мочевого пузыря. Результат гистологического исследования: эмбриональная рабдомиосаркома.

Учитывая клинические проявления, данные комплексного обследования, выставлен окончательный диагноз: эмбриональная рабдомиосаркома мочевого пузыря, предстательной железы, с метастазами в легкие, стадия IV, двусторонний опухолевый плеврит.

По месту жительства, в специализированном отделении, с 01.04.2016 г. начата программная цикловая полихимиотерапия по протоколу CWS-2009 (2 курса по схеме IVA и CEV). В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика – уменьшились на 10-15 % размеры крупных метастатических очагов в легких, регрессировал плеврит (в том числе после проведения плевральных пункций), несколько уменьшились размеры основного опухолевого узла. С мая 2016 года проходил лечение на базе онкологического отделения НПЦ спец. мед. помощи детям. С 23.05.2016 г. проведено 2 курса полихимиотерапии по протоколу лечения сарком мягких тканей высокого риска (CSE и IgV с добавлением бевацизумаба). После проведения контрольного обследования (КТ, МРТ) установлена положительная динамика в виде частичной регрессии опухоли и метастазов. Обсужден в отделении, учитывая частичную регрессию опухоли на фоне проведенной химиотерапии, ребенку решено провести оперативный этап лечения. 06.07.2016 г. проведено оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, удаление внеорганный опухоли малого таза с субтотальной резекцией предстательной железы. Гистологическое заключение № Н-02305-16 – эмбриональная рабдомиосаркома, с индуцированным посттерапевтическим патоморфозом 3 степени. Послеоперационный период осложнился острым циститом, макрогематурией. С 21.07.2016 г. проведен 5-й курс полихимиотерапии по схеме VA2C. На базе специализированного детского отделения ребенку проведена лучевая терапия (ЛТ). С 17.08.2016 г. по 21.09.2016 г. получил комформную ЛТ на область малого таза и забрюшинных лимфатических узлов в СОД=44,8 Гр. Параллельно с лучевой терапией получил 6-й курс цикловой полихимиотерапии по схеме IV. С 29.09.2016 г. проведен 7-й курс полихимиотерапии по схеме IgV. С 17.11.2016 г. проведен очередной курс химиотерапии (8-й), по избранному протоколу. Согласно решению консилиума 20.12.2016 г. произведено оперативное вмешательство в объеме торакотомии слева. Удаление метастатических узлов левого легкого с атипичной резекцией пораженных сегментов лег-

кого. Дренирование. Послеоперационный период без осложнений. Гистологическое заключение: морфологическая картина может соответствовать метастазам эмбриональной рабдомиосаркомы в ткань легкого, патоморфоз умеренно выраженный.

12.01.2017 г. проведена операция: торакотомии справа. Удаление метастатических узлов правого легкого с атипичной резекцией пораженных сегментов легкого. Гистологическое заключение: морфологическая картина может соответствовать метастазам эмбриональной рабдомиосаркомы в ткань легкого с выраженным патоморфозом.

Согласно разработанному плану лечения с 25.01.2017 г. по 09.02.2017 г. в условиях клиники «ЕМС» проведен курс лучевой терапии на линейном ускорителе на область обоих легких totally в РОД-1,5 Гр, СОД-12 Гр с одновременным бустом на ложе удаленных метастазов в РОД-2,5 Гр до 20 Гр, далее последовательный буст на ложе удаленных метастазов в РОД-2,5 Гр, до 30 Гр. С 16.02.2017 г. проведен очередной курс (9-й) полихимиотерапии. С 22.03 по 24.03.2017 г. проведен 10 курс химиотерапии.

Ребенку после проведенного комплексного лечения произведено контрольное обследование (июнь 2017 г.). По данным обследования признаков рецидива опухоли и прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. С учетом анамнеза заболевания, морфологической структуры опухоли, проведенного комплексного лечения, отсутствия признаков прогрессии опухолевого процесса, пациенту рекомендовано проведение поддерживающей метронормной полихимиотерапии под наблюдением онколога по месту жительства. Всего проведено 6 курсов рекомендованной химиотерапии. Противоопухолевое лечение завершено в октябре 2018 г. В дальнейшем пациент динамически наблюдался с контрольными обследованиями. За прошедший период признаков локального рецидива опухоли и метастатического поражения не выявлено.

Обсуждение

Приведенное наблюдение демонстрирует широкие возможности комплексного подхода в лечении рабдомиосаркомы области таза у детей.

Заключение

Проведенное комплексное лечение позволило добиться успешного излечения пациента с распространенной рабдомиосаркомы области таза.

Таким образом, внедрение риск-адаптированных программ лечения, дифференцированный подход к локальному контролю с использованием последних достижений хирургии и лучевой терапии, совершенствование цитостатической противоопухолевой химиотерапии позволяет увеличить общую выживаемость пациентов и добиваться положительных результатов даже в случае диссеминированных стадий рабдомиосаркомы.

Литература

1. Рабдомиосаркома у детей (клиника, диагностика, лечение). Т.А. Шароев, автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Моск-ва, 1999г.
2. Pediatric Rhabdomyosarcoma: Epidemiology and Genetic Susceptibility by Bailey A. Martin-Giacalone, P. Adam Weinstein, Sharon E. Plon and Philip J. Lupo *Journal: J. Clin. Med.*, 2021, Volume: 10, Number: 2028.
3. Rhabdomyosarcoma in Pediatric Patients. The Good, the Bad, and the Unusual. McCarville MB, Spunt SL, Pappo AS. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176: 1563-1569.
4. Pediatric genitourinary oncology. Dúnes FT, Duarte RJ, Cristyfani LM, Lopes RI. *Front Pediatr* 2013;16:1-48.
5. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15-летний опыт. А.П. Казанцев, Х.И. Жуманиёзов, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский, О.А. Капкова, А.С. Темный, Х.А. Аббасов, Г.А. Хакимов. *ОНКОУРОЛОГИЯ* 2'2019.т. 15, стр. 107-117.
6. Patterns of failure for rhabdomyosarcoma of the perineal and perianal region. Dana L Casey, Leonard H Wexler, Michael P LaQuaglia, Paul A Meyers, Suzanne L Wolden. *Int J Radiat Oncol*. 2014; 89 (1)82-87.
7. Perianal and Perineal Spindle Cell Variant of Embryonal Rhabdomyosarcoma in an Infant. Aditya Pratap Singh, Kalpana Mangal, Ramesh Tanager, Arun Kumar Gupta, Maryem Ansari, and Arvind Kumar Shukla. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019 Jul-Sep; 24(3): 219-221.
8. Prognostic factors of pediatric pelvic and genitourinary rhabdomyosarcoma: An analysis based on SEER database. Jiheng Wu, Xinyi Shou, Jiabin Cai, Junqing Mao, Jianqin Qian, Jinhua Wang and Shaoqing Ni. *Front. Oncol.*, 05 September 2022 Sec. Pediatric Oncology Volume 12 – 2022.
9. Martelli H, Haie-Meder C, Branchereau S, Franchi-Abella S, Ghigna MR, Dumas I, et al. Conservative surgery plus brachytherapy treatment for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience. *J. Pediatr. Surg*. 2009;44(1):190-196.
10. Concurrent radiation with irinotecan and carboplatin in intermediate- and high-risk rhabdomyosarcoma: A report on toxicity and efficacy from a prospective pilot phase II study. Dharmarajan K.V., Wexler L.H., Wolden S.L. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 242-247
11. Outcomes Following Proton Therapy for Group III Pelvic Rhabdomyosarcoma. Daniel J. Indelicato, Ronny L. Rotondo, Matthew J. Krasin, Vibhuti Agarwal, Christopher G. Morris, Julie A. Bradley. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. CLINICAL INVESTIGATION* | VOLUME 106, ISSUE 5, P968-976, 2020.
12. Pelvic rhabdomyosarcoma causing urinary obstruction. Harinthiran V, Zubaidah S, Mohd Shahrul salam Ms, M.R. Hassan, Ruzaimie Noor, M.N. Tarmizi. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. Volume 64, January 2021.

Авторы

<p><i>Нишинов Дильмурод Кузибаевич</i></p>	<p>канд. мед. наук, детский онколог, детский хирург онкологического отделения №1, ГБУЗ «ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; тел.: +7(906)- 039-31-66; ORCID: 0009-0004-4786-6597</p>
<p><i>Шароев Тимур Ахмедович</i></p>	<p>д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7(903)-199-07-03; timuronco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-3068</p>
<p><i>Иванова Надежда Михайловна</i></p>	<p>д.м.н., проф., гл.н.с. научного отдела, зав. онкологическим отделением №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; проф. кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; тел.: +7 (903) 599 05 55; det.onco.ivanova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5282-0471</p>

Л.С. Будейкина¹, М.Е. Сарафанова¹, П.Д.Пряников², А.Г. Притыко¹

РУБЦОВЫЙ СТЕНОЗ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»

² Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Вступление

Рубцовый стеноз гортани и трахеи остается одной из сложнейших проблем в детской оториноларингологии на сегодняшний день. Патологию гортани и трахеи в детском возрасте можно разделить на 4 основные группы [1]:

- стеноз дыхательных путей;
- острые инфекции;
- доброкачественные новообразования;
- аспирация инородного тела.

Основным этиологическим фактором формирования рубцовых стенозов гортани является продленная эндотрахеальная интубация во время хирургического вмешательства, реанимационных мероприятий и искусственной вентиляции легких [2]. По данным различных авторов частота возникновения постинтубационных стенозов гортани и трахеи в педиатрической практике колеблется от 0,9-3% до 20%. Существуют различные методы лечения данной патологии, но единого подхода к хирургическому лечению нет.

В отделении оториноларингологии ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» выполнено успешное хирургическое лечение рубцового стеноза гортани и трахеи в педиатрической практике: клиновидная ларингопластика открытым доступом с формированием ларинготрахеофиссуры под контролем эндоскопической техники. Представим данные клинического наблюдения.

Описание случая

Девочка Э., 2 года 5 месяцев, госпитализирована в ЛОР отделение ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» в октябре 2020 года из Киргизии с диагнозом «Рубцовый стеноз гортани. Бронхолегочная дисплазия, стадия хронической болезни, средняя степень тяжести. ОУ-ретинопатия недоношенных 5 степени, тотальная отслойка сетчатой оболочки с выраженной витреоретинальной пролиферацией, деформация передней камеры. Энцефалопатия смешанного генеза, гидроцефальный синдром в стадии компенсации. Гипохромная анемия. Носитель трахеостомы. Баллонная дилатация гортани от 2019 года (подголосовой стеноз)». Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности, 2 естественных преждевременных

родов на 27 неделе гестации. Вес при рождении 1300 г, длина 37 см. После рождения девочка с бронхолегочной дисплазией средней степени тяжести, стадией хронической болезни, находилась на ИВЛ через оротрахеальную трубку в течение 7 дней. Выполнена успешная экстубация. В 6 месяцев жизни под интубационным наркозом проведена операция по поводу реконструкции передней камеры, ленсэктомия обоих глаз. Согласно медицинской документации, после данного оперативного вмешательства у ребенка резко развилось ухудшение самостоятельного дыхания. В экстренном порядке установлена трахеостома. В мае 2019 года, в возрасте 1 года жизни, родителями была предпринята попытка лечения ребенка в Индии, где выполнялась баллонная дилатация гортани без положительного эффекта. Там же ребенок обследован генетиком – патологии не выявлено. После приезда в мае 2020 года в г. Бишкек (Киргизия) ребенку выполнена компьютерная томография гортани и нижних отделов дыхательных путей. По результатам исследования КТ-признаки сужения просвета гортани в проекции щитовидного, перстневидного хряща, голосовых складок и трахеи (9 мм по вертикали – рис. 1). Застойные явления в комбинации с участками гиповентиляции обоих легких и участками фиброзно-пневмосклеротических изменений в задних и нижних отделах обоих легких. Умеренная асимметричная воронкообразная деформация передней стенки грудной клетки.

В начале октября 2020 г девочка поступила в отделение оториноларингологии ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» с целью обследования и определения тактики дальнейшего лечения. При проведении диагностической фиброларингоскопии отмечено рубцовое сужение просвета, перекрывающее более 70% подскладочного пространства гортани.

После проведенных обследований и подготовительных мероприятий ребенку выполнено хирургическое лечение: клиновидная ларингопластика открытым доступом с эндоскопическим контролем. Пластика ларинготрахеофиссуры.

Описание хода операции: в условиях эндотрахеального наркоза (рис. 2а) выполнена фиброларинготрахеоско-

пия – надгортанник в виде лепестка, вестибулярные складки розового цвета, гортанные желудочки свободные. Голосовые складки серого цвета. Задняя треть правой голосовой складки отсутствует, передняя и средняя треть без особенностей (рис. 2б). Левая голосовая складка без видимых изменений. Голосовая щель широкая. Ступенчатый рубец на задней стенке гортани в области подголосового пространства. В области краниального отдела трахеотомической трубки определяется рубцовая ткань, перекрывающая просвет на 2/3 (рис. 3). Сли-



Рис. 1. Компьютерная томография шеи – наблюдается стеноз гортани



Рис. 2 (а, б). а) Укладка пациента на операционном столе. б) Эндифото – рубцовый стеноз гортани



Рис. 3. Интраоперационная съемка – рубцовая ткань, сужение просвета гортани и трахеи на 2/3

зистая оболочка трахеи розового цвета. Полукольца трахеи не изменены. Просвет трахеи свободный. Выполнен клиновидный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в области верхнего края трахеостомы. Мягкие ткани отсепарованы при помощи монополярной коагуляции. Сосудистыми ножницами и скальпелем рубцовая ткань деликатно удалена на всем протяжении. Гемостаз. Без осложнений. Вторым этапом данного оперативного вмешательства выполнено формирование ларинготрахеофиссуры (рис. 4). Края последней сформированы при



Рис. 4. Наружный обзор – Ларинготрахеофиссура сформирована, фиксация узловыми вязками



Рис. 5. Эндифото – Широкий просвет гортани

помощи фиксации 10 узловыми швами по всей окружности (Викрил 3.0). Выполнена контрольная фиброларинготрахеоскопия: голосовая щель широкая. Подголосовое пространство, верхняя треть трахеи свободны. Умеренные послеоперационные реактивные явления. Слизистая оболочка трахеи розового цвета. Полукольца трахеи не изменены. Просвет свободный (рис. 5). Установлена трахеостомическая трубка Shileyped 4.0. Без осложнений.

Послеоперационный период протекал гладко. На 11 сутки после хирургического лечения выполнена фиброларинготрахеоскопия в условиях аппаратно-масочного нар-

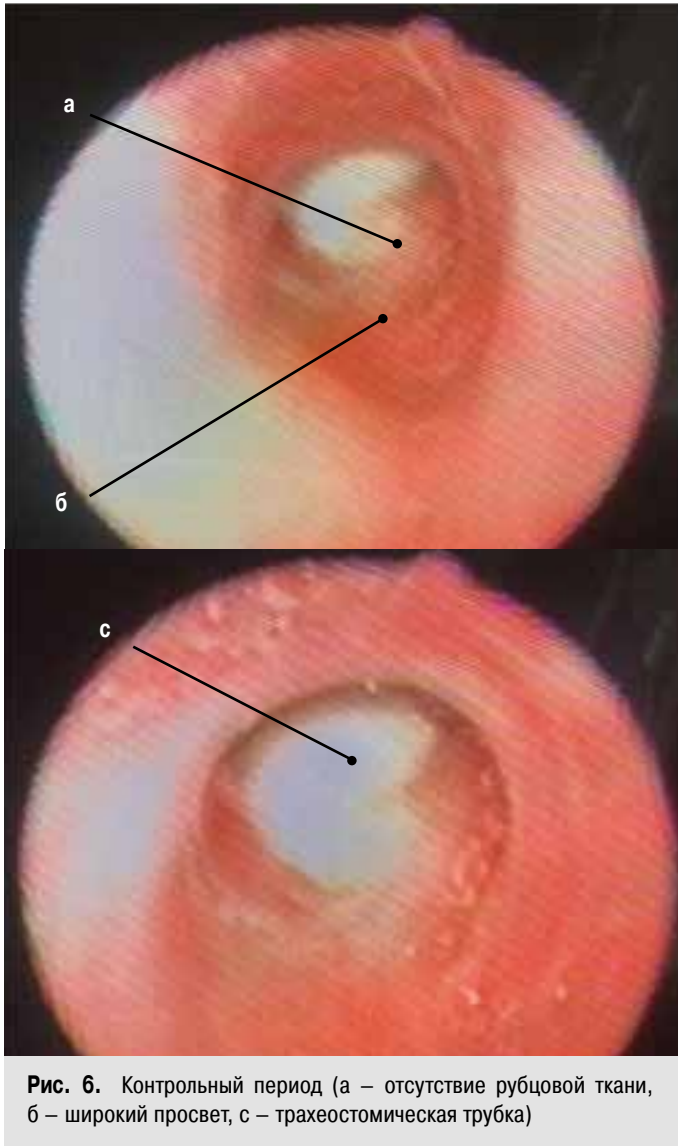


Рис. 6. Контрольный период (а – отсутствие рубцовой ткани, б – широкий просвет, с – трахеостомическая трубка)

коза: просвет гортани и трахеи свободный, незначительные реактивные явления. Девочка выписана домой после снятия швов на 14 сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии, дыхание через трахеостомическую трубку адекватное.

В мае 2021 г. ребенок повторно госпитализирован в ЛОР отделение ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» для контрольной ларингоскопии, по данным которой наблюдалось отсутствие рубцовой ткани и визуализировался достаточно широкий просвет (рис. 6). Ребенок показал высокое качество самостоятельного дыхания при закрытии трахеостомической трубки, глотания, кашлевого рефлекса, а также не наблюдалось гнойно-воспалительных осложнений со стороны органов дыхания. Было принято решение о декануляции и закрытии ларинготрахеофиссуры. Ребенок выписан с минимальным косметическим дефектом на самостоятельном дыхании через естественные дыхательные пути. Наблюдается на протяжении трех лет без признаков рестенозирования.

Заключение

1. Рубцовый стеноз гортани и трахеи — это тяжелая жизнеугрожающая патология, которая в настоящий момент все еще остается сложной проблемой для детских хирургов и оториноларингологов и требует индивидуального подхода к хирургическому лечению.

2. Рубцовое сужение просвета гортани, перекрывающее на 2/3 просвет подскладочного пространства гортани, успешно устранено при помощи клиновидной ларингопластики открытым доступом под эндоскопическим контролем в связи с анатомическими сложностями низкого расположения рубца.

3. Приведенное наблюдение демонстрирует коррекцию стеноза верхних дыхательных путей и декануляцию ребенка младшего возраста через 8 месяцев с высоким качеством самостоятельного дыхания через естественные дыхательные пути без повторного рубцевания просвета.

Литература

1. Christian Sitter. Pathologies of the larynx and trachea in childhood. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 13: Doc09, doi: 10.3205/cto000112.
2. Pereira K. D., Mitchell R. B., Younis R. T., Lazar R. H. Subglottic stenosis complicating cardiac surgery in children. *Chest.* 1997. Vol. 111. № 6. P. 1769-1772.
3. Вавин В. В., Нажмудинов И. И., Гаращенко Т.И., Карнеева О. В., Давудов Х. Ш., Поляков, Д. П., Магомедова К. М. Варианты хирургического лечения при хроническом рубцовом постинтубационном стенозе гортани у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2021; 16(2) :7-13.
4. Татур А.А., Леонович С.И., Надзаедзь М.К. и др. Междисциплинарный подход к классификации приобретенных рубцовых стенозов трахеи// *Московский хирургический журнал.* -2011.-№ 1.-С.8-12.
5. Harustiak S., Majer I., Sabakova L. et al. Therapy of tracheal stenoses. *Cas Lek Cesk* 2006; 135: 423-426.
6. Lanzenberger-Schragl E., Donner A., Grasl M.C.etal. Superimposed high-frequency jet ventilation for laryngeal and tracheal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 1: 40-44.
7. Duncavage J.A., Koriwchak M.J. Open surgical techniques for laryngotracheal stenosis. *Otolaryngol Clin North Amer* 2003; 4: 785-795.

Авторы

<i>Сарафанова Марина Евгеньевна</i>	заведующая отделением оториноларингологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук. Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38 Тел.: (499)730-98-69 E-mail: marina_sara@mail.ru http://orcid.org/0000-0002-2021-9742
<i>Пряников Павел Дмитриевич</i>	заведующий отделением оториноларингологии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117 Тел.: (495) 936-93-24 E-mail: prynikovpd@yandex.ru http://orcid.org/0000-0003-3413-195X
<i>Притыко Андрей Георгиевич</i>	ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38 Тел.: (495) 435-41-07 E-mail: info@npcmed.ru А.Г. Притыко/A.G. Prityko – https://orcid.org/0000-0001-8899-4107
<i>Путкарадзе Екатерина Иосифовна</i>	клинический ординатор кафедры оториноларингологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. Адрес: 129110, Москва, ул.Щепкина, 61/2 Тел.: +7(499) 674-07-09 E-mail: putkaradzeekaterina@gmail.com https://www.monikiweb.ru

Сарафанова М.Е., Богородицкая А.В., Притыко А.Г.

ТАКТИКА И СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города г. Москвы»

Введение

Врожденная расщелина верхней губы и нёба (ВРВ-ГиН) занимает лидирующую позицию среди врожденных пороков развития лица, составляя 0,6-1,6 случаев на 1000 новорожденных в мире. По данным литературы патология ЛОР-органов занимает второе место после челюстно-лицевых нарушений у пациентов с ВРВГиН. [1,2]. В настоящее время ранние, до 1 года жизни, хирургические операции по восстановлению функциональности верхней губы и нёба способствуют снижению патологии со стороны ЛОР-органов. Но патологические изменения со стороны полости носа, ротоглотки и среднего уха у детей с данным врожденным дефектом сохраняются и приводят к тяжелым осложнениям. Особенности лечения ЛОР-патологии у пациентов с ВРВГиН имеют свою специфику. Многие авторы описывают характер патологии ЛОР-органов у детей с ВРВГиН, но нет четкой систематизации и подхода к срокам лечения у данных пациентов [3, 4].

Цель исследования

Оптимизация диагностики и лечения патологии ЛОР-органов у детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ результатов обследования 180 детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба от 0 до 14 лет, имеющих различную ЛОР-патологию в период 2007 по 2020 годы. Все пациенты с рождения получали лечение в ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение врожденной патологии на первом году. С рождения дети наблюдались ЛОР-врачом параллельно с лечением у челюстно-лицевого хирурга. Наблюдение детей ВРВГиН в анамнезе позволило нам сделать вывод, что проблемы со стороны среднего уха сохраняются у данного контингента детей, несмотря на ранние сроки оперативного лечения врожденного порока.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто у детей с ВРВГиН встречается дисфункция слуховой трубы вследствие патологического прикрепления мышц, натягивающих нёбную занавеску (*m. tensor veli palatini*) и мышц, поднимающих мягкое нёбо (*m. levator veli palatini*), приводящая к экссудативному среднему отиту и кондуктивной тугоухости [5]. Наблюдение детей с данным врожденным пороком в анамнезе позволило нам сделать вывод, что проблемы со стороны среднего уха сохраняются у данного контингента детей, несмотря на ранние сроки оперативного лечения врожденного порока.

Обнаружено, что 78 (43%) пациентов имели патологию среднего уха, у 56 из которых определялась кондуктивная тугоухость 1-2 степени. При этом стойкая кондуктивная тугоухость выявлялась у детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба после двухлетнего возраста.

У 92 (51%) пациентов с ВРВГиН имеется патология полости носа. Искривление перегородки носа, которая сопровождается гипертрофией нижних носовых раковин, повышенная пневматизация переднего конца средней носовой раковины (*concha bullosa*), приводящая к блоку естественных соустьев околоносовых пазух, выявляется по данным компьютерной томографии у 30% детей. В зависимости от типа ВРВГиН перегородка носа может быть резко искривлена в одну сторону (при односторонней сквозной расщелине верхней губы и нёба) или иметь S-образное искривление (при изолированной расщелине нёба или при двусторонней сквозной расщелине верхней губы и нёба). Такие дети нуждаются в проведении септопластики, вазотомии нижних носовых раковин и латероконхопексии [6, 7].

В 100% случаев у детей с ВРВГиН имеется дефект костного отдела перегородки носа, что необходимо учитывать при выполнении оперативного лечения. На сегодняшний день выполнение септопластики детям без патологии челюстно-лицевой области с резекцией четырехугольного хряща в большинстве клиник выполняется с 13-15 лет из-за опасности развития осложне-

ний в послеоперационном периоде вследствие повреждения зон роста. Учитывая наличие выраженной деформации перегородки носа у детей с ВРВГиН, ждать достижения 13-15 лет является нецелесообразным. Нами выполняется шадящая септопластика детям с данным врожденным пороком с 5 лет. В ходе хирургического лечения выполняется отсепаровка слизистой оболочки с надхрящницей четырехугольного хряща с двух сторон. По возможности удаляются костные гребни вдоль дна полости носа, выполняются насечки на четырехугольном хряще, после чего проводится попытка установить хрящ в срединном положении. Костный отдел перегородки носа остается нетронутым. Целью данного оперативного вмешательства является улучшение носового дыхания и качества жизни пациента. Однако, учитывая, что септопластика проведена не радикально, в возрасте 13-15 лет при выполнении вторичной хейлоринопластики челюстно-лицевыми хирургами одновременно выполняется повторная септопластика, при которой проводится работа над всеми искривленными участками перегородки носа. Учитывая, что при проведении первичной септопластики мы не достигаем полноценного носового дыхания, со временем у некоторых детей развивается хронический гипертрофический ринит. В связи с этим с 7 лет пациентам выполняется вазотомия нижних носовых раковин, с 9-10 летнего возраста по показаниям проводится латероконхопексия. В случае выявления патологии средней носовой раковины (concha bullosa) в обязательном порядке выполняется резекция буллы. После проведенного оперативного лечения желаемый результат в виде нормализации носового дыхания и отсутствия эпизодов воспаления околоносовых пазух был достигнут почти в 100% случаев.

У детей с ВРВГиН отмечается гипертрофия глоточной миндалины, реже — небных миндалин. При гипертрофии аденоидных вегетаций III степени, особенно с блоком глоточных устьев слуховых труб, необходимо выполнение аденотомии. Мы рекомендуем выполнять эндоскопически ассистированную парциальную (частичную) аденотомию, которая дает возможность избирательно удалять фрагменты лимфоидной ткани в области глоточных устьев слуховых труб и сохранять основной объем ткани в средней зоне носоглотки. Это условие крайне важно для детей с ВРВГиН с патологическими изменениями мышечного каркаса мягкого неба. Выполнение аденотомии в полном объеме таким пациентам может привести к развитию небно-глоточной недостаточности [8], выраженному нарушению речи, а также к забросу жидкой пищи из полости рта в полость носа при глотании. Частичную резекцию небных миндалин можно проводить также, как и у детей, не имеющих данного врожденного порока, но лимфоидная ткань должна заполнять весь объем миндаликовой ниши.

Заключение

В связи с этим нами были разработаны практические рекомендации, направленные на раннюю диагностику, профилактику и лечение ЛОР патологии у детей с ВРВГиН:

- Консультация и осмотр оториноларинголога с выполнением акустической импедансометрии и задержанной вызванной отоакустической эмиссии детям с ВРВГиН необходимо проводить в 2, 4-5, 10-11 и 16 месяцев жизни (до и после хирургического лечения врожденной патологии).
- При выявлении результата тимпаногаммы типа В у детей с ВРВГиН после полного хирургического лечения врожденного дефекта в течение 2-3 месяцев и кондуктивной тугоухости 1-2 степени рекомендовано шунтирование барабанных полостей шунтами короткого ношения с динамическим наблюдением оториноларинголога 1 раз в месяц и сурдолога 1 раз в 2 месяца.
- При повторном выявлении экссудативного отита у детей с ВРВГиН, стойкого результата тимпаногаммы типа В и кондуктивной тугоухости 1-2 степени рекомендовано шунтирование барабанных полостей шунтами длительного ношения с дальнейшим динамическим наблюдением оториноларинголога 1 раз в 2 месяца и сурдолога 1 раз в 3 месяца.
- Шунтирование барабанных полостей рекомендовано выполнять при отсутствии эффекта от консервативного лечения (противовоспалительного, антисептического, общеукрепляющего и физиотерапевтического).
- При выявлении нормальной отоскопической картины и тимпаногамм типа А консультации детей с данной патологией рекомендуется проводить в дальнейшем 2 раза в год с оценкой результатов тимпанометрии.
- При нормальной отоскопической картине, но выявлении тимпаногамм типа С и типа В, а также детям-носителям шунтов барабанных перепонок, рекомендуется проведение консультаций отоларинголога 1 раз в 3 месяца с назначением общеукрепляющего, симптоматического и физиотерапевтического лечения.
- Аденотомия у детей с ВРВГиН выполняется эндоскопически парциально с сохранением основного объема ткани в средней зоне носоглотки во избежание развития небно-глоточной недостаточности.
- Восстановление носового дыхания у детей с ВРВГиН, имеющих искривление перегородки носа, рекомендовано проводить в более раннем возрасте (7-10 лет) с сохранением анатомически важных структур полости носа.

Таким образом, оперативное лечение патологии ЛОР-органов у детей с ВРВГиН выполняется в более ранние сроки по сравнению с детьми без патологии челюстно-лицевой области. При выполнении хирургического лечения необходимо помнить об особенностях анатомии ЛОР-органов у таких детей, ведь неправильная тактика лечения может привести к нежелательным осложнениям в послеоперационном периоде.

Литература

1. Касимовская Н.А., Шатова Е.А. Врожденная расщелина губы и нёба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 142–145. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2107
2. Мамедов Ад.А., Ивойлов А.Ю., Гончарова О.В., Стебелева Ю.В., Яновский В.В., Волков Ю.О., Паршикова С.А., Обухова Н.В. Состояние лор-органов после устранения расщелины нёба у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(6): 68–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-68-76
3. Красножен В.Н., Андреева И.Г., Токарев П.В. Экссудативный средний отит у детей с врожденными расщелинами губы и нёба. *Российская оториноларингология*, 2018 год № 4 (95) 2018 DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-121-127>
4. Махкамова Н.Э., Набиева Ж.М., Якубджанов Д.Д., Насретдинова М.Т. Состояние ЛОР органов у детей с врождённой расщелиной губы и нёба. — *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. — 2022; 1(1):14-18
5. Katelyn J. Kotlarek, Jamie L. Perry, Xiangming Fang *J Morphology of the LevatorVeliPalatini Muscle in Adults with Repaired Cleft Palate, J Craniofac Surg*. 2017 May; 28(3): 833–837. doi: 10.1097/SCS.0000000000003373
6. Pinto V, Piccin O, Burgio L, Summo V, Antoniazzi E, Morselli PG. Effect of early correction of nasal septal deformity in unilateral cleft lip and palate on inferior turbinate hypertrophy and nasal patency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 May;108:190-195. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.03.002. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29605353
7. David Jun Yan, Vincent Lenoir, Sibylle Chatelain, Salvatore Stefanelli, Minerva Becker *Congenital Vomer Agenesis: A Rare and Poorly Understood Condition Revealed by Cone Beam CT Diagnostics (Basel)* 2018 Mar; 8(1): 15. Published online 2018 Feb 10. doi: 10.3390/diagnostics8010015
8. Emily Waselchuk, James D Sidman, Timothy Lander, Robert Tibesar, Brianne B Roby *Sleep and Speech Outcomes After Superior Adenoidectomy in Children with Cleft Palate Cureus*. 2018 Jan; 10(1): e2097. Published online 2018 Jan 21. doi: 10.7759/cureus.2097

Авторы

<p><i>Сарафанова Марина Евгеньевна</i></p>	<p>заведующая отделением оториноларингологии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук; тел.: (499)730-98-69; e-mail: marina_sara@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-2021-9742</p>
<p><i>Богородицкая Алла Владимировна</i></p>	<p>оториноларинголог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук; тел.: (499)730-98-69; e-mail: allashuruhina@rambler.ru; http://orcid.org/0000-0002-2421-0171</p>
<p><i>Притыко Андрей Георгиевич</i></p>	<p>президент ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор; тел.: (495) 435-41-07; e-mail: info@npmed.ru; https://orcid.org/0000-0001-8899-4107</p>

РАДИОИНДУЦИРОВАННЫЙ НЕКРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ГБУЗ Научно-практический центр специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ

Цель

Демонстрация эффективного лечения постлучевого некроза у детей.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 6 пациентов с радиоиндуцированным некрозом. Среди них были 3 мальчика и 3 девочки. У всех пациентов диагноз радиоиндуцированного некроза был установлен на основании данных магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, без гистологической верификации. Все пациенты получали терапию бевацизумабом 10 мг/кг и дексаметазоном 0,3 мг/кг/сут с постепенной отменой.

Обсуждение: в результате постлучевой реакции нарушается диффузия кислорода между тканью мозга и сосудами, впоследствии развивается гипоксия ткани мозга, повышается экспрессия проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов VEGF. VEGF способствует аномаль-

ной пролиферации неполноценных сосудов, обладающих хрупкостью и высокой проницаемостью стенок, развивается локальный отек клеток, что способствует синтезу более активных соединений кислорода, цитокинов и хемокинов. В итоге развивается радионекроз с разрушением гематоэнцефалического барьера [1,2].

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее VEGF. Международные исследования показали, что бевацизумаб может снижать проницаемость сосудов и нормализовать гематоэнцефалический барьер, противодействует влиянию VEGF на постлучевой некроз и снижает использование стероидов.

В онкологическом отделении ОО2 НПЦ спец. мед. помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗМ были ретроспективно проанализированы данные 5 пациентов с радиоиндуцированным некрозом. Пациенты были со следующими диагнозами: пилоидная астроцитомы (2 пациента), диффузная глиома ствола головного мозга (1 пациент), глио-

Таблица 1. Характеристика пациентов с радиоиндуцированным некрозом

Диагноз	Протокол ПХТ	Дозы протонной лучевой терапии	Сроки возникновения некроза после лучевой терапии	Длительность терапии радионекроза	Регресс некроза/повторное появление радионекроза
Глиобластома	Темозоломид+ Бевацизумаб	Локальная ПЛТ СОД 54 Гр	5 месяцев	3 месяца	Регресс радионекроза
Диффузная глиома ствола головного мозга	Бевацизумаб в монорезиме	Локальная ПЛТ СОД 54 Гр	2 месяца	1,5 месяца (6 недель)	Регресс радионекроза спустя 5 недель от начала терапии
Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль	АТРО 2006, ERHUB	Локальная ПЛТ СОД 54 Гр	5 месяцев	1 месяц	Регресс радионекроза спустя 1 мес после отмены бевацизумаба
Пилоидная астроцитомы	Бевацизумаб в монорезиме	Локальная ПЛТ СОД 54 Гр	5 месяцев	2 месяца	Регресс спустя 5 недель от начала терапии
Пилоидная астроцитомы	Бевацизумаб в монорезиме	Локальная ПЛТ СОД 54 Гр	3 месяца	1 месяц	Регресс радионекроза спустя 5 недель от начала терапии



Рис. 1.

бластома (1 пациент), атипичская тератоид-рабдоидная опухоль (1 пациент).

Все пациенты получали протонную лучевую терапию, три из них до и после лучевой терапии получали химиотерапию. При развитии радиоиндуцированного некроза все пациенты получали бевацизумаб 10 мг/кг в/в капельно и дексаметазон 0,3 мг/кг/сут в/в с постепенной отменой. На фоне проведённого лечения отмечался регресс очаговых изменений по данным магнитно-резонансной томографии. У пациента №3 с атипичской тератоид-рабдоидной опухолью отмечалось сочетание постлучевого некроза в головном мозге с прогрессированием заболевания в спинном мозге, была проведена смена протокола лечения с АТРО-2006 на EU-RHAB с параллельным введением бевацизумаба и дексаметазона. После 2-х введений бевацизумаба отмечался регресс очагов в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии, в связи с чем терапия была отменена.

Рис. 1. Слева на МРТ головного мозга от 22.04.22: на фоне дефекта в нижнем отделе червя и гемисферах моз-

жечка отмечается появление диффузных зон патологического изменения МР-сигнала. Также появились разнокапельные участки среднеинтенсивного накопления контраста, сливающиеся между собой в левой половине продолговатого мозга, центральном дорзальном отделе моста, крыше среднего мозга, в средних ножках и гемисферах мозжечка и интрамедуллярно на уровне С2 позвонка. МР-картина свидетельствовала о постлучевых изменениях, дифференцировать следует с диссеминацией опухолевого процесса.

Справа – МРТ головного мозга от 27.05.22: после 2-х введений бевацизумаба в дозе 10 мг/кг и дексаметазона 0,3 мг/кг/сут в нижнем отделе червя и гемисферах мозжечка отмечается уменьшение интенсивности диффузных зон патологического изменения МР-сигнала.

Однако на фоне полихимиотерапии в динамике по данным МРТ вновь были выявлены некротические изменения, в связи с чем в терапии был возобновлен бевацизумаб, отменена интравентрикулярная терапия, что позволило добиться регресса постлучевого некроза.

Заключение

В настоящий момент в клинической практике эффективным лечением постлучевого некроза является терапия бевацизумабом и дексаметазоном, нейропротекторная терапия при радиационно-индуцированном поражении головного мозга остается ограниченной.

Выводы

У детей с опухолями центральной нервной системы, получавших протонную лучевую терапию, может наблюдаться пострadioационный некроз. При визуализации характерны множественные небольшие диффузные участки контрастирования в зоне облучения. Радиоиндуцированный некроз наблюдается и при проведении фотонной лучевой терапии [2-4]. По данным литературы, воздействие нескольких химиотерапевтических агентов является значительным фактором риска, связанным с радиационным некрозом у этих пациентов. В этом случае необходимо проводить дифференциальный диагноз с рецидивом/прогрессированием заболевания. Проведение ПЭТ КТ с метионином, а также МРТ в динамике помогают исключить опухолевую прогрессию [3]. Комбинированная терапия бевацизумабом и дексаметазоном была эффективной у всех пациентов. Длительность лечения составляла от 1 до 3 мес и зависела от достигнутого эффекта.

Литература

1. Jiayi Huang, Lauren E. Henke, Jian L. Campian. Chapter 24 - Approach to the patient with radiation necrosis, 2021; doi:10.1016/B978-0-323-69494-0.00024-5
2. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A., Romano A., Enrici R.M. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
3. Rahmathulla G., Markoc N.F., Weil R.J. Cerebral radiation necrosis: A review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):485–502. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.011.
4. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C., Blank W.F. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(2):243–52. doi: 10.1016/0360-3016(81)90443-0

Авторы

<i>Шайсултанова Светлана Фархатовна</i>	детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79773492350, i@svetlana-shaysultanova.ru ORCID 0000-0003-2338-3852
<i>Желудкова Ольга Григорьевна</i>	д.м.н., профессор, детский онколог, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79031386018, clelud@mail.ru ORCID 0000-0002-8607-3635
<i>Полушкина Ольга Борисовна</i>	к.м.н, детский онколог, зав.отделением онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79039705664, opolushkina@mail.ru ORCID 0000-0002-9364-5881
<i>Романов Павел Анатольевич</i>	к.м.н., врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79168768878, nptc_xray@mail.ru ORCID 0000-0002-1898-7769
<i>Крапивкин Алексей Игорьевич</i>	д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» nrcprakt@mail.ru ORCID 0000-0002-4653-9867

Шаповалов А.В., Желудкова О.Г., Останина И.В., Корнеев Д.Ю., Нестерова Ю.А., Полушкина О.Б.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛЕКСИФОРМНОЙ НЕЙРОФИБРОМЫ У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГБУЗ Научно-практический центр специальной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ

Цель

Демонстрация эффективности и побочных явлений селуметиниба у пациента с нейрофиброматозом I типа и неоперабельной плексиформной нейрофибромой.

До недавнего времени в лечении плексиформной нейрофибромы у пациентов с НФ1 типа отсутствовала терапия. В настоящее время внедрение таргетной терапии у пациентов с данным заболеванием приводит к уменьшению размеров образований, улучшается качество жизни больных [1, 2].

Представляем клинический случай пациента 13 лет с нейрофиброматозом I типа и с плексиформной нейрофибромой, которому проводится лечение с применением таргетной терапии — селуметиниб.

У пациента в возрасте до 1 года установлен диагноз Нейрофиброматоз I типа. В возрасте 3-х недель перенес операцию по поводу флегмоны правой орбиты. При МРТ головного мозга обнаружены очаговые изменения в головном мозге, что явилось основанием для последующего проведения МРТ. При МРТ головного мозга в 2014 году обнаружено образование в области хиазмы и зрительных нервов. Окулистом выявлено снижения зрительной функции левого глаза до 0,2. С учетом нейрофиброматоза установлен диагноз глиомы зрительных нервов и хиазмы. Проводили динамическое наблюдение с ежегодным выполнением МРТ. Зрительные функции оставались стабильными.

В начале января 2017 года офтальмологом выявлено снижение зрения правого глаза.

МРТ 21.01.17 выявила увеличение образования в области хиазмы, зрительных нервов и зрительных трактов, увеличение очага в левом таламусе.

При МРТ спинного мозга 24.02.17 обнаружена левосторонняя паравертебральная опухоль в шейно-грудном отделе.

МРТ спинного мозга без и с КУ от 02.12.17 выявила паравертебральное объемное образование слева на уровне С7-Th4 размерами до 64x34x44 мм, на уровне L2-L4, L5-S1

размерами до 55x20x27.5 мм, 51x20x16 мм, 20x10 мм, 5x5 мм, 11x4 мм. В динамике по сравнению с МРТ от 6.03.17 отмечена незначительная отрицательная динамика.

МРТ головного мозга с и без КУ от 16.12.17 свидетельствовала о стабильной картине образований в области зрительных путей. Сохранялась умеренная внутренняя гидроцефалия. С учетом установленного диагноза НФ I типа, выявленные паравертебральные образования представляли плексиформную нейрофибромой.

МРТ головного мозга без и с КУ от 19.06.18 выявила стабильные размеры образования в области хиазмы, с утолщением зрительных нервов до 11 мм справа и 9,5 мм слева и с их извитостью. В левой височной области обнаружено неоднородное образование, размерами 25x9x23 мм, неоднородно накапливает контрастное вещество.

МРТ спинного мозга без и с КУ от 19.06.18 подтвердила наличие плексиформной нейрофибромы на уровне С7 до Th4 позвонков и на уровне L3-L4, L5-S1 размерами до 55x20x33 мм и 54x18x16 мм.

МРТ ГМ от 17.03.19: в области хиазмы сохраняется образование прежних размеров, зрительные нервы утолщены. В левой височной доле сохраняется образование, размерами до 25x10x20 мм.

МРТ спинного мозга в динамике от 25.03.19 подтвердила наличие образований на уровне С7-Th4, L2-L4, L5-S1 позвонков (лексиформные нейрофибромы).

Офтальмолог 25.03.19 выявила снижение остроты зрения: слева до 0,06, справа 0,01.

МРТ ЦНС от 25.08.19 и 10.03.20, 15.08.20 и 18.02.21 подтвердила стабильные размеры образований в головном мозге и паравертебрально на уровне шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов.

Эндокринолог от 14.09.20: период полового созревания соответствует возрасту. Получает заместительную терапию по поводу гипотиреоза, компенсирован. Данных за преждевременное половое созревание нет.

МРТ ГМ с КУ от 31.08.21: подтвердила стабильные размеры образований в области хиазмы и зрительных не-

рвов. Плексиформная нейрофиброма левой височной области также стабильная.

МРТ СМ с КУ от 04.09.21 выявила увеличение количества и размеров паравертебральных образований слева и справа на уровне С7-Th4, а также в малом тазу (флексиформные нейрофибромы).

Офтальмолог от 08.10.21: OD=0,09, OS=0,09. Глазное дно: ДЗН серовато-бледные, небольшое увеличение физиологической экскавации. Вены расширены, артерии сужены. Периферия в норме.

Таким образом, у ребенка с рождения заметили пятна кофе с молоком, с возрастом их количество и размеры увеличивались. В возрасте 2-х лет установлен диагноз нейрофиброматоз 1 типа. МРТ выявила глиому зрительных нервов, хиазмы и зрительных трактов, а также обнаружены множественные плексиформные фибромы паравертебрально. В течение 4-х лет находилась на динамическом наблюдении, размеры образований оставались стабильные. МРТ в настоящее время выявляет продолженный рост паравертебральной плексиформной нейрофибромы, а также увеличение размеров образования в малом тазу. Учитывая установленный диагноз, стабильные размеры опухоли хиазмы и зрительных нервов, стабильные зрительные функции, увеличение размеров плексиформных нейрофибром паравертебрально и появление подкожных новых образований пациенту рекомендована таргетная терапия с применением селуметиниба.

С 02.12.21 начато лечение препаратом селуметиниб по 40 мг 2 раза в сутки. На фоне терапии отмечаются явления угревидной сыпи 2 степени.

Учитывая нарастание кожных высыпаний с 17.11.22 выполнена редукция дозы селуметиниба: 35 мг утром и 30 мг вечером. На фоне снижения дозы селуметиниба отмечена положительная динамика со стороны кожных покровов, уменьшилась сухость, высыпания частично регресси-

ровали, побледнели. Нет новых высыпаний. В ноябре 2022 года появились проявления паронихий на пальцах стоп (2 слева и 2,3 справа). Получала местную противовоспалительную терапию с положительной клинической динамикой.

МРТ органов малого таза от 31.05.2022. Заключение: множественные нейрофибромы, расположенные в крестцовом канале, передних крестцовых отверстиях и пресакрально, по ходу спинно-мозговых нервов, в клетчатке малого таза; крупная нейрофиброма в области правой общей подвздошной артерии.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства от 31.05.2022. Заключение: множественные паравертебральные нейрофибромы небольших размеров. Крупная паравертебральная нейрофиброма на уровне L1-L4.

МРТ головного мозга от 01.06.2022. Заключение: МР-картина может соответствовать проявлению нейрофиброматоза 1 типа. Множественные паравертебральные образования. Сколиотическая деформация поясничного отдела позвоночника. При сравнении с представленным МРТ от 18.08.2022, 31.08.2022, 04.09.2022, 20.04.2022 без отрицательной динамики.

В настоящее время пациент продолжает лечение с клиническим положительным эффектом и стабилизацией болезни.

Выводы

Данный случай демонстрирует стабильную картину плексиформных образований в забрюшинном пространстве, паравертебральной области. Побочные явления селуметиниба у пациента с нейрофиброматозом 1 типа и плексиформной нейрофибромой не купировались при проведении симптоматической терапии [2]. При редукции дозы препарата на 25% кожные проявления субтотально регрессировали.

Литература

1. Akshintala et al 2020 Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020;22(9):1368-78.
2. Gross et al 2020 Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb, P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Eng J Med* 2020;382:1430-42.

Авторы

<i>Шаповалов Андрей Васильевич</i>	детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79611796828, doc.onco.shapovalov@gmail.com ORCID 0000-0001-8897-0113
<i>Останина Ирина Александровна</i>	офтальмолог ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79630820841, irinaost2104@mail.com ORCID 0000-0001-6076-9477
<i>Корнеев Денис Юрьевич</i>	детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79173541927, elldecor2016@gmail.com ORCID 0000-0002-2940-1647
<i>Нестерова Юлия Алексеевна</i>	к.м.н., детский онколог отделения онкологии №2(нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79296745553, unesterova@yandex.ru ORCID 0000-0003-2797-6815
<i>Полушкина Ольга Борисовна</i>	к.м.н, детский онколог, зав.отделением онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79039705664, opolushkina@mail.ru ORCID 0000-0002-9364-5881
<i>Желудкова Ольга Григорьевна</i>	д.м.н., профессор, детский онколог, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» +79031386018, clelud@mail.ru ORCID 0000-0002-8607-3635

ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМА WHO CNS5 GRADE 3 МОЗЖЕЧКА

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Москва, Россия

Введение

В рутинной практике мы нередко сталкиваемся с диффузными олигодендроглиомами у взрослых пациентов, поражающими лобную и височную доли головного мозга. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС допускает развитие олигодендроглиом в стволе головного мозга. Олигоподобное строение может встречаться в структуре пилоидных и диффузных астроцитом, особенно в задней черепной ямке. Впервые мы столкнулись и молекулярно верифицировали олигодендроглиому WHO CNS5 grade 3 мозжечка.

Описание случая

Мужчина 44 лет около 1 года испытывал шаткость при ходьбе и слабость в левой руке и ноге. На МРТ головного мозга выявлена диффузная внутримозговая опухоль левой половины среднего мозга, моста с ростом в левую гемисферу мозжечка и IV-й желудочек. Опухоль с масс-эффектом и накоплением контрастного вещества. Желудочковая система не расширена.

Пациент был прооперирован по поводу опухоли червя и левой гемисферы мозжечка, проведено частичное удаление опухоли.

Гистологически опухоль была построена из клеток с оптически пустой цитоплазмой. Встречались кальцификаты, микроваскулярная пролиферация и очаги некрозов. Была заподозрена злокачественная глиома, при молекулярном исследовании выявлены: мутация гена *IDH1 R132H*, делеция 1p19q, дикий тип генов *IDH2* и *H3F3A*. Исследован метилационный профиль опухоли, подтвердивший IDH-мутантную олигодендроглиому с ко-делацией короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19 (1p19q) и метилированным *MGMT* (рис.).

Обсуждение

В настоящее время благодаря широкому внедрению молекулярного исследования в рутинную практику, мы оцениваем и понимаем биологию опухолей по-новому, подтверждая в большинстве случаев четкую связь между гистологической картиной и молекулярными нарушениями. Молекулярные исследования все чаще дают нам неопровержимые доказательства и смелость ставить правильный диагноз в нетипичной локализации.

Показать график CNV для образца:

8649/22

Информация об образце:

Пол: М
Возраст: 44 года
Локализация: мозжечок
Гистологический диагноз: олигодендроглиома

Класс MNP 11: IDH glioma, subclass 1p/19q codeleted oligodendroglioma (0.99)
Класс MNP 12: Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted (0.99)

Статус промотора MGMT: метилирован

206702490116_R05C01

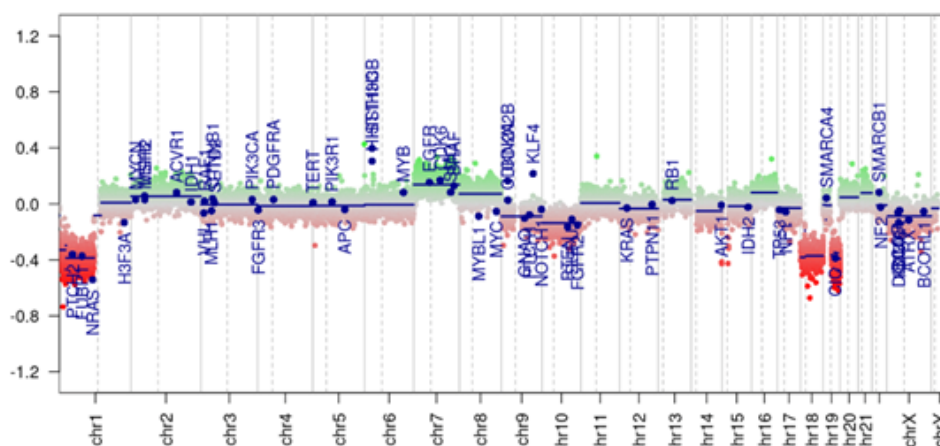


Рис. Графическое изображение метилационного класса опухоли

Заключение

Большинство опухолей центральной нервной системы могут и должны быть исследованы с использованием всех доступных молекулярных технологий.

Графическое изображение метилиционного класса опухоли (рис.) содержит следующую информацию: идентификационный номер обезличенного образца, клиническую ин-

формацию (пол, возраст, локализация опухоли), гистологический и молекулярный диагнозы, близкий к единице коэффициент соответствия, не оставляющий никаких сомнений в диагнозе, статус метилирования гена *MGMT* и в правой части рисунка информацию о количественных изменениях на хромосомах (делеция 1p, небольшая добавка хромосомы 7, потеря хромосомы 18 и делеция 19q).

Авторы

<i>Рыжова Марина Владимировна</i>	д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 903 71953 63, mrizhova@nsi.ru, ORCID: 0000-0001-7206-6365
<i>Шиманский Вадим Николаевич</i>	д.м.н., профессор, нейрохирург, заведующий 5 нейрохирургическим (околостволовые опухоли) отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 972 85 41, Shimava@nsi.ru, ORCID: 0000-0002-3816-847X
<i>Панина Татьяна Николаевна</i>	врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 251 04 60, tpanina@nsi.ru, ORCID: 0000-0001-6156-0085
<i>Снигирева Галина Петровна</i>	биолог патологоанатомического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 251 04 60, sni_gal@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2584-802X
<i>Старовойтов Дмитрий Валерьевич</i>	биолог патологоанатомического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 251 04 60, starovoitov.dv.@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1879-393X
<i>Тельешева Екатерина Николаевна</i>	биолог патологоанатомического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 251 04 60, telisheva_k@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0370-8667
<i>Петрова Екатерина Игоревна</i>	специалист патологоанатомического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 251 04 60, petrova.katr@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2498-4713
<i>Гаспарян Сергей Соренович</i>	врач-нейрохирург 5 нейрохирургического (околостволовые опухоли) отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 972 85 41, SGasparian@nsi.ru
<i>Безбородова Татьяна</i>	аспирант 5 нейрохирургического (околостволовые опухоли) отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России +7 499 972 85 41, TBezborodova@nsi.ru

Желудкова О.Г.^{1,4}, Ольхова Л.В.², Погорелов Д.Н.³, Плахотина Н.А.⁴, Кушель Ю.В.⁵, Кисляков А.Н.⁶

ЭКСТРАНЕВРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЭПЕНДИМОМЫ В ЛЁГКИЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация, Москва

² Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ Государственное учреждение здравоохранения города Липецка «Областная детская больница», Российская Федерация, Москва

⁴ Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург

⁵ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, Москва

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация, Москва

Цель

Демонстрация экстраневрального метастазирования у ребенка с рецидивом инфратенториальной эпендимомы.

Представлен клинический пример пациента О., 7 лет.

Из анамнеза известно, что мальчик болен с июня 2015 г., когда появились головная боль с тошнотой, ежедневная рвота. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 07.07.15 выявлена опухоль 4-го желудочка, окклюзионная гидроцефалия. В неврологическом статусе доминировала гипертензионная симптоматика, а также отмечались наклон головы вниз, недоведение глазных яблок кнаружи, горизонтальный нистагм. По данным офтальмологического осмотра выявлены застойные явления на глазном дне. 15.07.2015 в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнена операция 1 – удаление опухоли 4 желудочка. По результатам гистологического исследования верифицирована анапластическая эпендимома. По данным стандартного комплексного обследования в послеоперационном периоде (МРТ всех отделов ЦНС нативно и с контрастным усилением (КУ), диагностическая люмбальная пункция) остаточная опухоль и метастазирование не выявлены, таким образом установлена М0-стадия заболевания. С 17.08.15 по 29.09.15 в Российском научном центре рентгенодиагностики (Москва) пациент получил

локальную лучевую терапию (аппарат Varian True Beam; Varian Medical Systems Inc., США) тормозным излучением (6, 18 МВ) под контролем компьютерной томографии в коническом пучке СВСТ (Iterative Cone Beam CT) в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой 54 Гр. Параллельно получил монокимиотерапию винкристин в дозе 1,5 мг/м² еженедельно, всего проведены 6 введений. С ноября 2015 года по май 2017 года пациент находился на динамическом наблюдении. В июне 2017 года по данным комплексного обследования (МРТ головного мозга нативно и с КУ, ПЭТ/КТ головного мозга с метионином) у пациента диагностирован первый локальный рецидив опухоли в области червя мозжечка. 17.07.17 в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнена операция 2 – удаление рецидива анапластической эпендимомы червя мозжечка. Гистологически подтверждена анапластическая эпендимома. По данным МРТ головного мозга от 19.07.2017 года определяются послеоперационные изменения в области задней черепной ямки (ЗЧЯ), ПЭТ/КТ головного мозга с метионином 28.08.2020 не выявила ПЭТ-признаков метаболически активной опухоли. Таким образом, диагностировано тотальное удаление опухоли. С августа 2017 года по август 2018 года пациент находился на динамическом на-

блюдении. При МРТ головного мозга без и с КУ 01.09.18 в области операционной кисты в ЗЧЯ выявлен второй локальный рецидив опухоли. ПЭТ КТ головного мозга с метионином 17.09.18 подтвердила локальный рецидив опухоли. 01.10.18 в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнена операция 3 – удаление опухоли правой гемисферы мозжечка и 4 желудочка. Гистологическое заключение: анапластическая эпендимома. МРТ после операции свидетельствовала об отсутствии остаточной опухоли, не обнаружены метастазы в структурах головного и спинного мозга. С 13.11.18 по 29.12.18 в Российском научном центре рентгенодиагностики (Москва) пациент получил повторную локальную лучевую терапию (аппарат Varian True Beam; Varian Medical Systems Inc., США) тормозным излучением (6, 18 МВ) под контролем компьютерной томографии в коническом пучке СВСТ (Iterative Cone Beam CT) в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой 59,4 Гр. С января 2019 года по май 2020 года пациент находился на динамическом наблюдении, по данным комплексного обследования сохранялась стабилизация болезни. В июне 2020 года получал стационарное лечение по месту жительства по поводу внебольничной пневмонии нижней доли правого легкого, по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки было выявлено образование в нижней доле правого легкого.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опухолей головного и спинного мозга при появлении подозрений на экстракраниальное метастазирование эпендимомы после комплексного лечения были выполнены исследования:

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки 08.07.20: в правом легком определяется образование размерами 77 x 78 x 68 мм, накапливает контрастное вещество. Справа определяются паратрахеальные, трахеобронхиальные, бифуркационные бронхоальвеолярные увеличенные лимфоузлы, размерами 41 x 29 мм, неравномерно накапливают контрастное вещество (рис. 1).

МРТ головного мозга нативно и с КУ 13.07.20: по переднему контуру послеоперационной полости определяется образование размерами 13 x 9 мм, накапливает контрастное вещество (рис. 2). Таким образом, выявлен рецидив эпендимомы.

МРТ пояснично-крестцового отдела с КУ от 17.07.20: на уровне тела второго поясничного позвонка определяется объемное образование диаметром до 0.6 см (рис. 3). Аналогичное образование на уровне нижних отделов третьего поясничного позвонка, размерами 1.6 x 1.2 x 2.7 см.

С целью гистологического подтверждения экстракраниального метастазирования выполнены следующие оперативные вмешательства:

– 19.07.20: субтотальное удаление эпидуральной опухоли. Гистологическое исследование: морфологическая картина соответствует метастазу анапластической эпендимомы.

– 27.08.20: трансbronхиальная биопсия новообразования нижней доли правого легкого. Гистологическое ис-

следование от 03.09.20: морфологическая картина соответствует метастазу анапластической эпендимомы.

Таким образом, на основании данных комплексного обследования и гистологически у пациента диагностировано прогрессирование болезни – рецидив опухоли в области 4 желудочка, метастазирование по оболочкам спинного мозга и экстракраниальное метастазирование в правое легкое и внутригрудные лимфатические узлы. Учитывая гистологический диагноз, прогрессирование болезни с метастазированием в спинной мозг и экстракраниально – в легкое и лимфоузлы, эффективной терапии данного заболевания не существует. Пациент выписан по месту жительства под наблюдение паллиативной службы.

Обсуждение

Эпендимома составляет 8-10% среди всех опухолей ЦНС у детей, занимая 3-е место после медуллобластомы эмбриональных опухолей и астроцитом различной степени дифференцировки. Пик заболеваемости эпендимомами у детей попадает на возрастную группу 0-4 года (5,2 случая на 1 млн детского населения). У детей в 90% случаев эпендимомы – это интракраниальные опухоли, из которых 60-70% развиваются в задней черепной ямке, наиболее часто в IV желудочке, реже в боковых желудочках (20-25%). В 10% случаев эпендимомы локализируются в спинном мозге.

В соответствии с гистологической классификацией, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2021 г., CNS 5, выделяют следующие варианты эпендимомы:

- супратенториальная эпендимома со слиянием YAP1 и ZFTA;
- инфратенториальная эпендимома: группа А и В;
- эпендимома спинного мозга: эпендимома спинного мозга с амплификацией MYCN;
- миксопапиллярная эпендимома;
- субэпендимома.

Эпендимомы часто рецидивируют в местах первичной локализации. Также общим для этих опухолей является лептоменингеальное распространение в другие отделы ЦНС. Крайне редким, необычным вариантом течения эпендимомы является развитие экстракраниальных метастазов, то есть распространение вне ЦНС, истинная частота которых в настоящее время остается неизвестной [1]. По данным С. Rickert, из 245 опубликованных случаев экстракраниальных метастазов у детей в возрасте до 18 лет на эпендимома приходилось 9, что составляет 3,7%.

Диагностика экстракраниального метастазирования иногда затруднена. В случаях, если больной находится в тяжелом состоянии, с признаками нарушения сознания, либо по возрасту не может четко сформулировать жалобы, то своевременно диагностировать данный патологический процесс затруднительно с учетом его редкости. У пациентов, как правило, появляются новые жалобы и симптомы, связанные с поражением того или иного органа в зависимости от локализации поражения. К примеру, пациенты с поражением костей предъявляют жалобы на боли в костях,

суставах, позвоночнике, а при рентгенологическом исследовании у них могут выявляться деструктивные костные изменения [2]. При метастазировании в легкие, как и продемонстрировано в нашем клиническом примере, экстракраневральные метастазы маскировались под клинику пневмонии. В настоящее время диагностику данного состояния технически легче проводить с учетом внедрения современных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография), особенно при соблюдении определенной настороженности в отношении потенциального метастазирования любых новообразований, в том числе и эпендимарного ряда [3].

Показано, что эпендимомы в детском возрасте чаще метастазируют вне ЦНС в лимфатические узлы, легкие, кости и печень, реже в средостение и плевру, интраперитонеально [4]. Все случаи развития экстракраневральных метастазов в брюшной полости и по брюшине были связаны с постановкой вентрикулоперитонеальной шунтирующей системы (1). В большинстве случаев развитие экстракраневрального метастазирования сочеталось с локальным рецидивом заболевания (аналогично описанному нами клиническому случаю). Средний срок выявления очагов экстракраневрального метастазирования составляет от 7 до 432 мес, при этом более отсроченное развитие метастазов отмечается у пациентов с миксопапиллярным вариантом опухоли [3]. Средняя общая выживаемость составляла от 7 до 480 мес. В качестве куративных опций при выявлении экстракраневральных метастазов чаще использовалась полихимио- и лучевая терапия.

Заключение

Высокий потенциал к диссеминации и агрессивная гистобиологическая природа, характерная для большинства злокачественных опухолей, нарушение гематоэнцефалического барьера, отсутствие герметичности мозговых оболочек после неоднократных оперативных вмешательств, снижение иммунного статуса играют первостепенную роль в развитии экстракраневрального метастазирования. В качестве потенциального фактора риска системного распространения заболевания могут служить ликворшунтирующие операции, выполняемые у первичных больных [6].

При появлении неврологических симптомов, не характерных для данной локализации опухоли головного или спинного мозга, или соматических симптомов у пациентов с опухолями ЦНС необходимо исключать развитие опухолевой диссеминации, в том числе и за пределы краниоспинальной системы. Малое число наблюдений, неоднородность патогенеза, широкое разнообразие клинических проявлений, трудность их интерпретации служат причиной отсутствия единых взглядов в отношении диагностики пациентов с экстракраневральными метастазами эпендимомы. Представленный клинический случай подтверждает способность эпендимарных опухолей к экстракраневральному метастазированию, определяющему крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

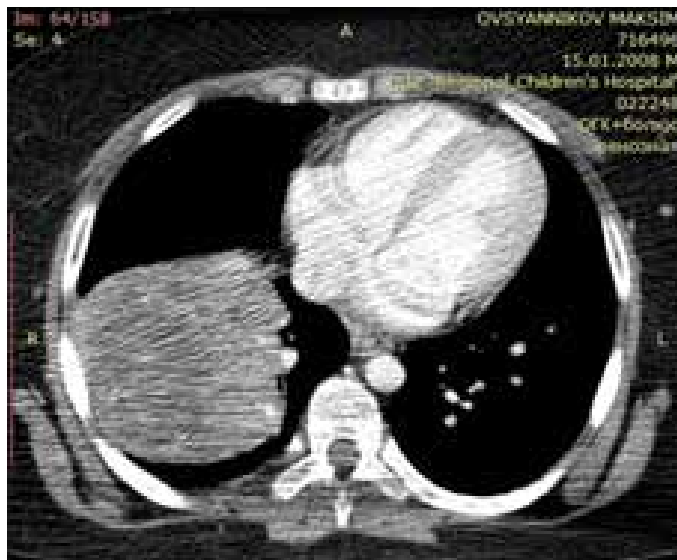


Рис. 1. КТ органов грудной клетки пациента нативно и с контрастным усилением (от 08.07.2020). Примечание: в правом легком определяется образование, интенсивно накапливающее контрастное вещество

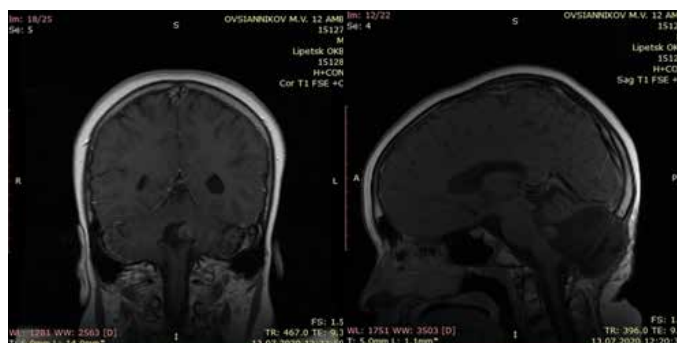


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента О. нативно и с КУ 13.07.20: коронарный (а) и сагиттальный (б) срезы. По переднему контуру послеоперационной полости определяется образование размера 13 x 9 мм, накапливает контрастное вещество



Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела пациента О. нативно и с КУ от 17.07.20. На уровне тела второго поясничного позвонка определяется объемное образование диаметром до 0.6 см. Аналогичное образование на уровне нижних отделов третьего поясничного позвонка, размерами 1.6 x 1.2 x 2.7 см

Авторы

<i>Желудкова Ольга Григорьевна</i>	доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», 119620, Москва, ул.Авиаторов, дом 38, e-mail: clelud@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8607-3635
<i>Ольхова Людмила Владимировна</i>	детский онколог отделения трансплантации костного мозга ОСП РДКБ ФГА-ОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: Россия 119571, г. Москва, Ленинский проспект, 117, тел.: 8-995-707-51-40, e-mail: rylkova87@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7531-6443
<i>Погорелов Дмитрий Николаевич</i>	заведующий детским онкологическим отделением ГБУЗ города Липецка «Областная детская больница», 398042, Липецк, ул. Московская, дом ба, e-mail: pogorelovdim1@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9331-5049
<i>Кушель Юрий Вадимович</i>	доктор медицинских наук, профессор, нейрохирург детского нейрохирургического отделения №2 ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, дом 16, e-mail: kuszal@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7136-0693
<i>Плахотина Надежда Александровна</i>	к.м.н, рентгенолог +79217759677, врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея, тел. 89217759677, e-mail: plahotina@ldc.ru, orcid.org/0000-0001-9131-7924
<i>Кисляков Алексей Николаевич</i>	заведующий отделением патанатомии МДГКБ, тел.: +79263973025, e-mail: alkislyakov@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-8735-4909

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ ТРЕХ ЛЕТ С АТИПИЧНОЙ ТЕРАТОИД-РАБДОИДНОЙ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹ Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация, Москва

³ Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург

⁴ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, Москва

Введение

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) — агрессивная злокачественная опухоль, составляющая 1-2% всех опухолей головного и спинного мозга у детей. Более 80% АТРО ЦНС диагностируются в возрасте младше 3 лет, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 1 год. По результатам проведенных ретроспективных исследований младший возраст пациентов является неблагоприятным прогностическим фактором. В связи с этим стоит подчеркнуть, что у детей в возрасте младше 3 лет чаще диагностируются случаи метастатического поражения структур ЦНС на момент постановки диагноза, имеет место прогностически неблагоприятное влияние синдромов генетической предрасположенности и ограничено проведение лучевой терапии [1]. Поскольку в настоящее время нет единых стандартов лечения АТРО ЦНС, подходы к терапии АТРО широко варьируются в зависимости от стран и учреждений в них. Прогноз пациентов младшего возраста с АТРО остается неблагоприятным, особенно при наличии остаточной опухоли или метастазов. Это определяет необходимость оптимизации терапии детей с АТРО ЦНС младшей возрастной группы [2].

Цель исследования

Оценить результаты лечения детей младше 3 лет с АТРО ЦНС и определить влияние на выживаемость различных факторов прогноза.

Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов из различных регионов Российской Федерации в возрасте от 0 до 3 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 16 мес.), у которых гистологически была верифицирована АТРО ЦНС, получавших комплексное лечение и наблюдавшихся в период с 2008 по 2021 гг.

Результаты

На момент проведения анализа живы 47 (44,4%), выбыл из наблюдения 1 (0,9%), умерли 58 (54,7%) больных, из них 52 (90%) от прогрессирования болезни и 6 (10%) пациентов от осложнений ПХТ. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила: 1-летняя — 0,50, 2-летняя — 0,29, 5-летняя — 0,27. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни — 12 месяцев. Общая выживаемость (ОВ) составила: 1-летняя — 0,72, 2-летняя — 0,53, 5-летняя — 0,40. Медиана общей выживаемости составила 27 месяцев.

С целью улучшения результатов лечения и их оптимизации были проанализированы результаты терапии пациентов с АТРО в зависимости от следующих факторов: применение различных методов лечения (оперативное лечение, химиотерапия, лучевая терапия), возраст пациентов, пол, локализация и распространённость опухоли, объём оперативного вмешательства, объём лучевой терапии, протокол проведенной полихимиотерапии.

ВБП у пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше:

— у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с младшей возрастной группой: 0,33 и 0,17, соответственно, $p=0,0047$;

– при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией опухоли – соответственно 0,51; 0,29; 0,09; 0,00 ($p=0,025$);

– у пациентов, получавших химиотерапию по протоколу АТРО-2006 и индивидуальным схемам терапии, соответственно 0,33; 0,33 ($p=0,0020$);

– при проведении краниоспинального и локального облучения, чем при отсутствии ЛТ: 0,67, 0,42 и 0,00 соответственно ($p<0,001$);

– при интратекальном/интравентрикулярном введении триплета (метотрексата, цитозара, преднизолона), чем при введении цитозара\этопозиды, метотрексата и без регионарного введения химиопрепаратов – соответственно 0,34; 0,27; 0,00; 0,08 ($p=0,0002$).

ОВ у пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше:

– у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с младшей возрастной группой: 0,44 и 0,24 соответственно, $p=0,0004$;

– при проведении краниоспинального и локального облучения, чем при отсутствии ЛТ – 0,80, 0,50 и 0,13 соответственно ($p<0,001$);

– при интратекальном/интравентрикулярном введении цитозара/этопозиды, чем при введении метотрексата, цитозара, преднизолона, только метотрексата и без регионарного введения химиопрепаратов – соответственно 0,56; 0,40; 0,15; 0,20 ($p=0,0408$);

– при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в отличие от пациентов без ВДХТ с ауто-ТГСК – соответственно 0,60 и 0,34 ($p=0,0328$).

Заключение

При анализе выборки пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет в нашем исследовании ВБП статистически значимо была выше у детей старше 12 месяцев с тотальной резекцией опухоли, получивших ПХТ по протоколу АТРО-2006 с включением ЛТ и регионарным введением триплета химиопрепаратов. ОВ у пациентов с АТРО ЦНС младше 3

лет была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев при проведении ЛТ, при интратекальном/интравентрикулярном введении цитозара/этопозиды, при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. При многофакторном анализе на ВБП влияли возраст, локализация опухоли, объём резекции, проведение ЛТ, регионарная ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК; на ОВ – возраст и ЛТ.

На основании вышеописанных статистических данных можно дать следующие практические рекомендации при определении тактики ведения пациентов с АТРО:

- В связи с тем, что выживаемость пациентов с тотально удаленными опухолями статистически значимо выше, необходимо выполнять максимально возможную резекцию при первичном удалении опухоли.

- У пациентов с АТРО, как одной из самых высокоагрессивных опухолей ЦНС, необходимо проведение ЛТ вне зависимости от возраста пациента. Этот метод терапии рассматривается как одна из основных куративных опций для пациентов с АТРО. У детей целесообразно применение протонной ЛТ, что позволит снизить риск отдаленных осложнений. Ограничение по возрасту возможно в объеме ЛТ.

- ХТ – неотъемлемый компонент в комплексном лечении пациентов с АТРО ЦНС. Использование системной и регионарной химиотерапии по протоколу АТРО 2006 является наиболее эффективным в лечении АТРО.

- ВДХТ – важный метод лечения АТРО у детей младше 3 лет.

Кроме того, хочется подчеркнуть, что улучшение выживаемости данной группы пациентов может быть основано на дифференцированном подходе к терапии в соответствии с молекулярными подгруппами АТРО [3, 4]. Пациенты, перенесшие терапию по поводу АТРО ЦНС, должны длительно находиться под динамическим наблюдением не только детского онколога, но и специалистов других профилей с целью своевременного определения не только вторичных опухолей, но и отсроченной токсичности проведенной терапии, оценки нейрокогнитивных функций, качества жизни.

Литература

1. Isikay, I. *Survival Benefit with Gross Total Resection and Adjuvant Radiotherapy in Childhood Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors: Results of a Single-Center Cohort of 27 Cases* / I. Isikay, S. Hanalioglu, I. Basar [et al.] // *Turk Neurosurg.* – 2019. – N 29 (5). – P. 689–697.
2. Lee, J. *Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: The necessity of upfront radiotherapy after surgery* / J. Lee, D.S. Kim, J.W. Han, C.O. Suh // *Pediatr Blood Cancer.* – 2017. – N 64(12).
3. Fr̈hwald, M.C. *Age and DNA-methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with Atypical 158 Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT)* / M.C. Fr̈hwald, M. Hasselblatt, K. Nemes [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. – N 22 (7). – P. 1006–1017.
4. Ho, B. *Molecular subgrouping of atypical teratoid/rhabdoid tumors—a reinvestigation and current consensus* / B. Ho, P.D. Johann, Y. Grabovska, M.J. De Dieu Andrianteranagna [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. – N 22 (5). – P. 613–624.

Авторы

<i>Л.В. Ольхова</i>	детский онколог отделения трансплантации костного мозга ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; e-mail: rylkova87@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7531-6443 ; SPIN-код: 3968-0470
<i>О.Г. Желудкова</i>	д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии; главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», детский онколог ООО «ЛДЦ МИБС»; e-mail: clelud@mail.ru; ORCID: https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635 ; SPIN-код: 4850-7788
<i>М.В. Рыжова</i>	д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко; e-mail: mrizhova@nsi.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7206-6365 ; SPIN-код: 2388-5809
<i>Н.А. Плахотина</i>	к.м.н., врач-рентгенолог ООО «ЛДЦ МИБС»; e-mail: plahotina@ldc.ru; ORCID: https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924 ; SPIN-код: 1740-5486
<i>Ю.В. Кушель</i>	д.м.н., профессор, нейрохирург 2-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко; e-mail: kuszal@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7136-0693 ; SPIN-код: 4894-6237
<i>А.Р. Текоев</i>	нейрохирург, младший научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; e-mail: aslan.teckoev@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4006-6499

Плахотина Н.А., Смирнова А.В., Лаврентьева А.И., Дугаев П.А., Куплевацкая Д.И.

ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС: НЕЙРОПРОТОКОЛЫ МИБС

Медицинский институт им. Березина Сергея

Опухоли ЦНС являются одними из самых распространённых онкологических процессов головного и спинного мозга у детей. Современные подходы к лечению приводят к увеличению продолжительности безрецидивной выживаемости и стойкой ремиссии, что значительно увеличивает сроки наблюдения и, как следствие, количество контрольных исследований. Кроме того, такие пациенты нуждаются в коррекции сопутствующих нарушений неврологического, эндокринного, дисметаболического, токсического генеза. Поэтому необходимо создание алгоритма диагностических исследований и порядка взаимодействия между специалистами по визуализации и врачами смежных специальностей.

Таким образом, целью нашей работы стало создание специализированных протоколов МР-исследования для детей на разных этапах лечения опухолей ЦНС.

Обсуждение

Все исследования можно разделить на три этапа:

1. первичная диагностика и выявление образования;
2. подготовка к лучевой терапии;
3. контрольные исследования на фоне химиотерапии или динамического наблюдения.

На всех этапах исследования выполняются на высокопольных томографах с индукцией магнитного поля 1,5Т и 3Т, стандартное структурное МРТ дополняется функциональными протоколами. При этом необходимым условием является повторяемость протоколов и преемственность на всех этапах диагностики.

Основной задачей первого этапа является получение максимальной информации об опухоли еще в дооперационном периоде. Толщина срезов составляет 2-3 мм для T2 ВИ, в качестве до- и постконтрастного T1 ВИ используется 3D-протокол с толщиной среза 1 мм. Все исследования дополняются диффузионно-взвешенными изображениями в аксиальной плоскости. При необходимости применяется одновоксельная спектроскопия с поиском специфических метаболитов, бесконтрастная или контрастная МР-перфузия. Оценка опухоли осуществляется по следующим критериям: локализация, структура (солидный компонент, кистозный компонент, наличие, размеры и положение кист, участки кровоизлияний, некроза, кальцинаты), четкость контуров, характер контрастирования солидного компонента, выраженность перифокального отека (до 2-х см или более), наличие участков ограниче-

ния диффузии и специфических метаболитов в опухоли. При первичном выявлении опухоли обязательно рекомендуется выполнить исследование спинного мозга на всем протяжении с контрастным усилением, так как доказана возможность краниоспинального метастазирования различных опухолей ЦНС независимо от степени злокачественности, а выявление метастазов влияет на стадирование заболевания, прогноз и объем лечения.

Исследования второго этапа выполняются перед проведением лучевой терапии и преимущественно после оперативного лечения. Обязательным является оценка наличия/отсутствия остаточных фрагментов опухоли и распространенности процесса. При этом МРТ должна выполнять как диагностические функции, так и быть пригодной для предлучевой топометрии. Получение качественных изображений с минимальной субмиллиметровой толщиной среза приводит к увеличению времени сканирования. Пациентам детского возраста это исследование часто проводят с применением анестезиологического пособия [1]. Поэтому для оптимизации времени исследования спинного мозга нами используются 3D протоколы в сагиттальной плоскости с последующей реконструкцией в аксиальной и корональной плоскостях. Для исключения неверной интерпретации возможных искажённых данных (из-за различных артефактов), полученных при первом постконтрастном 3D-сканировании применяется дополнительный постконтрастный T1 sagFS 2 mm. При последующих МРТ это исследование служит точкой отсчета для сравнения с новыми данными [2].

Дальнейшие контрольные исследования производятся с частотой, определяемой онкологом, в зависимости от клинических рекомендаций и статуса пациента. Все контрольные исследования рекомендуется выполнять идентично инициальным МР-протоколам, осуществлённым при предлучевой топометрии, с точным сопоставлением изображений на рабочей станции с применением опции Fusion для головного мозга (аппаратное сопоставление предыдущих и новых данных) [3].

На всех этапах МР-наблюдения, при проведении контрастного усиления необходимо неукоснительно соблюдать введение только рекомендованной дозы контрастного препарата. Превышение этой дозы может приводить к излишне выраженному контрастированию сосудов мозговых оболочек и имитации метастатического поражения.

Заключение

Для точной диагностики МРТ у пациентов с опухолями ЦНС должна соответствовать следующим требованиям:

1. соблюдение сроков динамического контроля;
2. соблюдение протокола сканирования при контрольных МРТ – в эпикризе прописываются рекомендованные последовательности МР-исследования и толщина срезов (для протоколов T1 3D толщина срезов не более 1 мм; для протокола T2 FLAIR (TIRM) толщина срезов не более 2 мм);

3. точное дозирование контрастного препарата;
4. возможность точного сопоставления контрольных МР-исследований с предлучевой топометрией, между собой.

Следование этим правилам, а также совместная оценка изображений врачами смежных дисциплин – рентгенологом, нейрохирургом, онкологом, радиотерапевтом позволяет избежать неправильной трактовки результатов [4].

Литература

1. Dubois J. *Et al. MRI of the Neonatal Brain: A Review of Methodological Challenges and Neuroscientific Advance. J Magn Reson Imaging. 2021; 53(5):1318-1343.*
2. Barkovich M. J. *et al. Pediatric neuro MRI: tricks to minimize sedation. Pediatr Radiol. 2018; 48(1): 50–55.*
3. Villanueva-Meyer J. E. *et al. Current Clinical Brain Tumor Imaging. Neurosurgery. 2017; 81 (3): 397-415.*
4. Ellingson B. M. *et al.. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol. 2015;17(9):1188-1198.*

Авторы

<i>Плахотина Надежда Александровна</i>	врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея, тел. 89217759677, plahotina@ldc.ru, orcid.org/0000-0001-9131-7924
<i>Смирнова Алина Вячеславовна</i>	врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея, тел. 89650213487, smirnova_alina@bk.ru, orcid.org/0000-0003-0686-0514
<i>Лаврентьева Анна Ивановна</i>	руководитель отдела технической подготовки, тел. 89218778924, lavrenteva@ldc.ru, orcid.org/0000-0003-2917-8614
<i>Дугаев Павел Андреевич</i>	рентгенлаборант Центра лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея, тел. 89219840731, dugaev@ldc.ru, orcid.org/0000-0002-8186-1878
<i>Куплевацкая Дарья Игоревна</i>	заведующая Центром лучевой диагностики Медицинского института им. Березина Сергея, тел. 89213023101, dkupl@ldc.ru, orcid.org/0000-0002-3395-7269

Корнеев Д.Ю., Желудкова О.Г., Полушкина О.Б., Рыжова М.В., Крапивкин А.И.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *PATZ1 MN1*

ГБУЗ Научно-практический центр специальной медицинской помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого ДЗМ

Цель

Демонстрация случая редкой опухоли ЦНС у детей.

В нашем центре проводилось лечение пациентки 2 лет с первично-множественной опухолью головного и спинного мозга. Инициально выполнена биопсия опухоли спинного мозга. ДНК метилирование выявило слияние гена *PATZ1:MN1*.

На основании обследования установлен диагноз: нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности, со слиянием *PATZ1*, первично-множественная (ЗЧЯ, спинной мозг), ВОЗ стадия IV.

Анамнез заболевания

14 мая 2021 г. отметили у ребенка нарушение походки. 27.05.21 перестала ходить. 28.05.21 перестала переворачиваться.

МРТ ГМ и СМ с КУ от 31.05.21 (рис. 1): в левой гемисфере и черве мозжечка определяется крупная опухоль с нечетким контуром, неоднородной структуры за счет многочисленных кистозных включений, максимальными размерами до 55 x 41 x 52 мм. Опухоль инфильтрирует левые отделы ствола мозга и левую ножку большого мозга, пролабирует в большое затылочное отверстие (БЗО) с выраженной компрессией продолговатого мозга (более 50%). Накопление парамагнетика опухолью неоднородное, очаговое. В передних отделах ствола отмечаются очаги отсева, размерами до 4 мм. По оболочкам спинного мозга отмеча-

ются множественные метастатические очаги. Наиболее крупный — в грудном отделе на уровне тел Th5-Th8 размером до 40 x 10 x 11 мм с субтотальной компрессией спинного мозга (более 80%). Заключение: МР-картина опухоли левой гемисферы и червя мозжечка с инфильтрацией ствола мозга и левой ножки мозга, множественных очагов по оболочкам спинного мозга. Выраженная компрессия опухолевыми узлами продолговатого мозга и грудного отдела спинного мозга.

31.05.21 выполнена операция — ламинэктомия и удаление опухоли спинного мозга.

МРТ СМ с КУ от 01.06.21 (рис. 2): состояние после удаления образования на уровне Th4-Th8. Сохраняется остаточный фрагмент на уровне Th7-Th8 размерами 3 x 8 мм. Оболочка спинного мозга на уровне удаленного образования активно накапливает КВ. Так же сохраняется без динамики ранее выявленное образование на уровне Th2-Th3. Ранее компримированный спинной мозг расправлен с признаками послеоперационного отека на всем протяжении ложа удаленного образования, больше в области остаточного фрагмента. В остальном без существенной динамики.

Гистологическое заключение от 03.06.21 (НМИЦ ДГОИ): картина астроцитарной глиомы высокой степени злокачественности, ВОЗ стадия IV. Учитывая данные МРТ, данное образование соответствует метастазу глиобластомы или диффузной срединной глиомы мозжечка и ствола мозга.

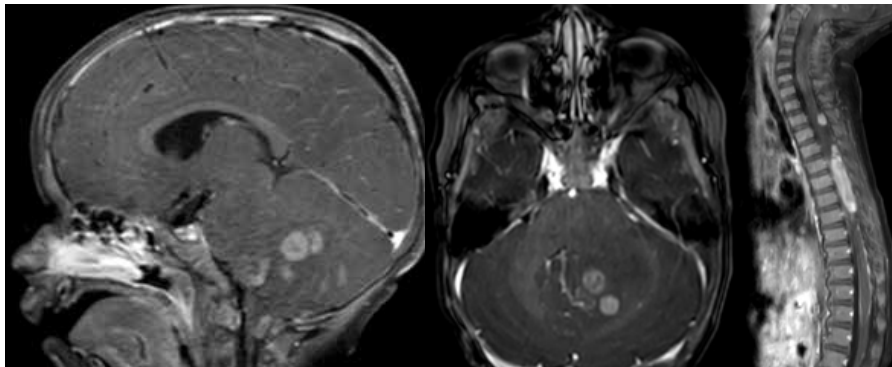


Рис. 1. Множественные опухолевые узлы по структурам ЦНС

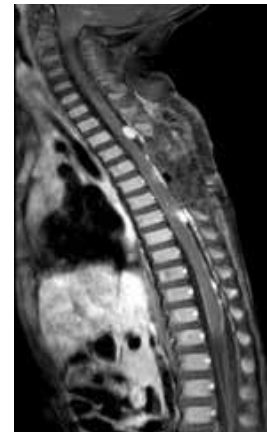


Рис. 2. МРТ спинного мозга после удаления опухолевого узла

Для дифференциальной диагностики данных нозологических форм необходимо молекулярно-генетическое исследование [1, 2].

Иммуногистохимическое исследование от 03.06.21: получена тотальная экспрессия клетками опухоли vimentin, IN11, субтотальная реакция с антителами к GFAP, S100. В 20-30% клеток отмечается экспрессия p53.

Референс гистологии в НИИ НХ от 18.06.21: морфологическая картина, иммунофенотип опухоли с учетом данных молекулярно-генетического исследования соответствует астроцитарной глиоме высокой степени злокачественности, ВОЗ стадия IV.

Молекулярное исследование от 15.06.21: мутация в гене *H3F3A* не обнаружена.

Опухоль расценена как глиобластома, K27M-негативная. Учитывая возраст, рекомендована терапия по протоколу BABY POG, получила 1 блок ААВ.

МРТ выявила прогрессию заболевания в виде увеличения опухолевых узлов в спинном мозге и ЗЧЯ, появления нового очага в левой гемисфере мозжечка, лептоменингеальных метастазов в области конуса спинного мозга.

В связи с нарастанием окклюзионной гидроцефалии 08.10.21 проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование.

08.10.21 проведено секвенирование опухоли на ILLUMINA 850K: выявлены признаки слияния *PATZ1:MN1*. Таким образом, диагностирована нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности, положительная по слиянию *PATZ1* [2, 3].

Получила 1 цикл ПХТ по протоколу HIT-MED 2017 (VP/CARBO 96-часовая инфузия). МРТ 05.11.21 выявила увеличение опухолевых узлов.

15.11.21-29.11.21 проведен 1 один блок по схеме TEMIRI.

МРТ 10.12.21 выявила увеличение размеров отдельных узлов опухоли.

25.01.22-10.03.22 проведены 2 блока ПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин.

МРТ головного мозга 14.03.22 – сохраняется опухоль задней черепной ямки, узловой метастаз в предмостовой цистерне слева, отрицательная динамика. Выраженное увеличение размеров кист в супраселлярной и охватывающей цистерне. Состояние после ВПШ по поводу внутренней окклюзионной гидроцефалии, увеличение размеров право-

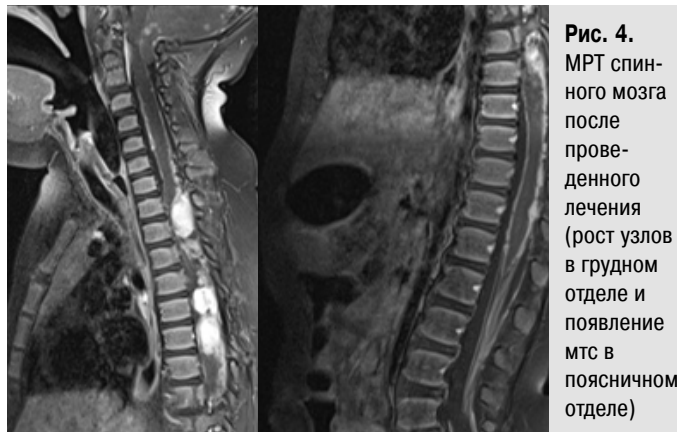


Рис. 4. МРТ спинного мозга после проведенного лечения (рост узлов в грудном отделе и появление мтс в поясничном отделе)

го бокового желудочка. Метастазы в структурах спинного мозга, без динамики.

15.03.22 проведено оперативное лечение — фенестрация стенок опухолевой кисты.

28.03.22-17.04.22 получила два цикла метронормной химиотерапии по протоколу МЕММАТ.

МРТ головного и спинного мозга 21.04.22 выявила прогрессию заболевания.

28.04.22 в связи с прогрессированием опухоли, схема химиотерапии изменена на кармустин 1 раз в 6 недель + темозолоамид 1 раз в 3 недели.

28.04.22-28.07.22 проведены два блока ПХТ по вышеуказанной схеме.

МРТ от 19.07.22 и 11.10.22 (рис. 3 и 4) свидетельствовала о стабилизации всех образований. Незначительное увеличение опухоли в спинном мозге.

Химиотерапия продолжена по прежней схеме с добавлением бевацизумаба 10 мг/кг каждые 2 недели.

МРТ в динамике свидетельствовала о стабильной картине опухолевых очагов в структурах головного и спинного мозга.

В настоящее время пациентка получает ПХТ по схеме кармустин + темозоломид с бевацизумабом, лечение переносит удовлетворительно. Планируется 8 циклов ПХТ.

Выводы

Данный случай демонстрирует сложность морфологической верификации опухоли, требующей молекулярного исследования (ДНК-метилирования) [1-3]. Инициально данный вариант опухоли имел диссеминацию по структурам головного и спинного мозга. Варианты химиотерапии 1-4 линии были неэффективны, что свидетельствовало о рефрактерности опухоли. Учитывая младший возраст, диссеминацию опухоли, проведение краниоспинального облучения было невозможно. Комбинированная химиотерапия с применением темозолоамида, кармустина и бевацизумаба позволила добиться стабилизации болезни с некоторым уменьшением отдельных образований. В настоящее время пациент продолжает лечение с клиническим положительным эффектом и стабилизацией болезни.

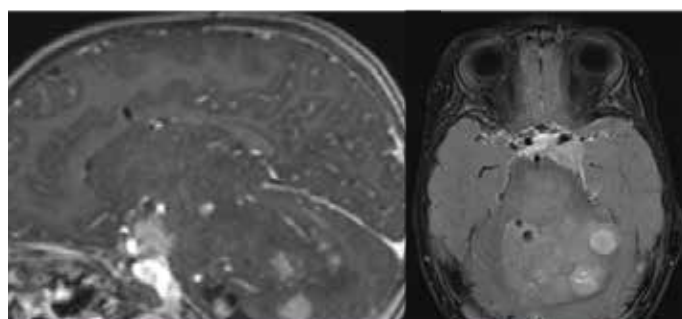


Рис. 3. МРТ головного мозга после проведенного лечения (новые узлы в ХСО, ЗЧЯ)

Литература

1. Alhalabi KT, Stichel D, Sievers P, Peterziel H, Sommerkamp AC, Sturm D *и др.* *PATZ1 fusions define a novel molecularly distinct neuroepithelial tumor entity with a broad histological spectrum.* 2021;142:841-857. doi: 10.1007/s00401-021-02354-8
2. Siegfried A, Rousseau A, Maurage CA, Pericart S, Nicaise Y, Escudie F, Grand D, Delrieu A, Gomez-Brouchet A, Le Guellec S, Franchet C, Boetto S, Vinchon M, Sol JC, Roux FE, Rigau V, Bertozzi AI, Jones DTW, Figarella-Branger D, Uro-Coste E. *EWSR1-PATZ1 gene fusion may define a new glioneuronal tumor entity.* *Brain Pathol.* 2019 Jan;29(1):53-62. doi: 10.1111/bpa.12619. Epub 2018 Jul 13. PMID: 29679497; PMCID: PMC8028282.
3. Chadda KR, Holland K, Scoffings D, Dean A, Pickles JC, Behjati S, Jacques TS, Trotman J, Tarpey P, Allinson K, Murray MJ; Genomics England Research Consortium. *A rare case of paediatricastroblastoma with concomitant MN1-GTSE1 and EWSR1-PATZ1 gene fusions altering management.* *NeuropatholApplNeurobiol.* 2021 Oct;47(6):882-888. doi: 10.1111/nan.12701. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33534137

Авторы

<i>Корнеев Денис Юрьевич</i>	детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79173541927, elldecor2016@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2940-1647
<i>Желудкова Ольга Григорьевна</i>	д.м.н., профессор, детский онколог, главный научный сотрудник ГГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79031386018, clelud@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8607-3635
<i>Полушкина Ольга Борисовна</i>	к.м.н, детский онколог, зав.отделением онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79039705664, opolushkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9364-5881
<i>Рыжова Марина Владимировна</i>	д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, mrizhova@nsi.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7206-6365 , SPIN-код: 2388-5809
<i>Крапивкин Алексей Игорьевич</i>	д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», prsprakt@mail.ru, ORCID 0000-0002-4653-9867

Постникова Т.В.¹, Желудкова О.Г.¹, Кушель Ю.В.², Полушкина О.Б.¹, Нестерова Ю.А.¹, Хасмагомадова Х.Э.¹, Романов П.А.¹, Рыжова М.В.², Крапивкин А.И.¹

НОВЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АМПЛИФИКАЦИЕЙ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА PLAG. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Научно-Практический Центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента Здравоохранения Москвы. г. Москва
² ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Цель

Демонстрация клинического случая эмбриональной опухоли ЦНС нового типа с амплификацией семейства генов PLAG, особенности диагностики и лечения.

Материалы и методы

Представляем клинический случай девочки 2 лет.

Больна с 24.03.2022 г., когда появилась головная боль. 25.03.2022 г. присоединились слабость в правой руке, изменение походки. МРТ головного мозга 30.03.22 выявила опухоль Варолиева моста. 06.04.2022 г. в НМИЦНХ им акад Н.Н. Бурденко выполнено микрохирургическое удаление опухоли левой половины моста.

Гистологическое заключение 07.04.2022 г. – низкокодифференцированная злокачественная опухоль без мутации *SMARCB1*. ДНК-метилирование опухолевой ткани с использованием набора Illumina Infinium Methylation EPIC Bead Chip kit выявило метилиционный класс эмбриональной опухоли ЦНС с амплификацией семейства генов PLAG.

МРТ головного мозга с контрастированием от 11.04.2022 г.: в задней черепной ямке слева, в области левых отделов моста и продолговатого мозга на фоне по-

слеоперационных изменений определяется участок патологического контрастирования (остаточная опухоль).

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием от 04.05.2022 г. (рис. 1): в левой половине моста и левой средней ножке мозжечка определяется остаточная опухоль с четкими контурами, создается впечатление о небольшом увеличении ее размеров до 33 x 32 x 27 мм, при сравнении с МРТ от 30.03.2022 г. Метастазов в структурах ЦНС не выявлено.

В клинической картине нарастала слабость, вялость. При повторной МРТ головного мозга с контрастированием от 11.05.2022 г. (рис. 2): при сравнении с МРТ от 04.05.2022 г. остаточная опухоль в левой половине моста и левой средней ножке мозжечка заметно увеличилась в размерах до 39 x 37 x 32 мм (ранее 33 x 32 x 27мм). Остаточная опухоль имеет солидную структуру с микрокистозными включениями, неоднородно накапливает контраст. Метастазов в структурах головного мозга не выявлено. Внутренняя окклюзионная гидроцефалия.

Цитологическое исследование ликвора не проводили в связи с большими размерами остаточной опухоли.

Таким образом, установлен диагноз: нейроэпителиальная опухоль левой половины моста с PLAG-family амплификацией, продолженный рост. Стадия R+Mx.

С 11.05.2022 по 30.06.22 получила 3 цикла ПХТ по протоколу ХИТ-МЕД-2017 (96-часовая инфузия этопозид + карбоплатин) с редукцией дозы ХП на 25% в 1 цикле ввиду тяжести состояния ребенка.

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием 31.05.2022 г.: при сравнении с МРТ от 11.05.2022 г. определяется уменьшение размеров остаточной опухоли в левой половине моста и левой средней ножке мозжечка до 20 x 14 x 12мм. Метастазов в структурах ЦНС не выявлено. Таким образом, диагностирован частичный эффект.

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием 14.07.2022: по сравнению с МРТ от 31.05.22 определяется

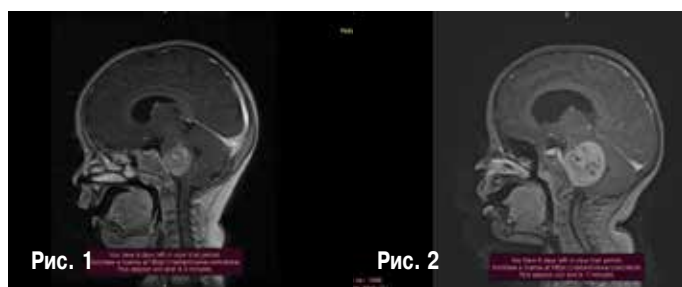


Рис. 1, 2. МРТ головного мозга после операции спустя 5 дней и через 7 дней. Продолженный рост опухоли

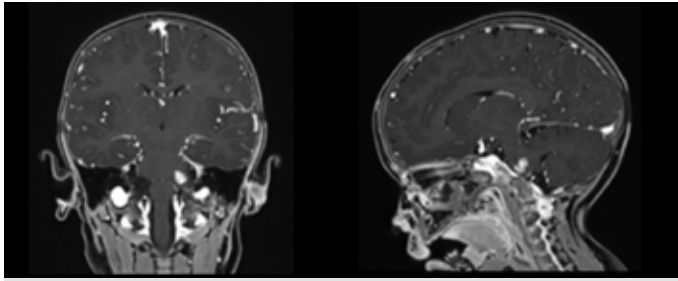


Рис. 3. МРТ-изображение головного мозга 09.11.2022, T1-режим. Отмечается сокращение остаточной опухоли на фоне проводимой терапии (перед проведением лучевой терапии)

МРТ головного и спинного мозга без и с контрастным усилением 12.10.22 (рис. 3) – сохраняется остаточная опухоль левой половины моста и левой средней ножки мозжечка. В сравнении с МРТ от 14.07.22 отмечается умеренная положительная динамика. Участков накопления контрастного вещества в спинном мозге и его оболочках не выявлено.

Клинически у пациента сохраняется правосторонний гемипарез с минимальными проявлениями. Девочка активная, сидит, стоит и ходит самостоятельно.

Обсуждение

Среди всех опухолей центральной нервной системы у детей эмбриональные опухоли занимают второе место по частоте встречаемости. Внедрение молекулярных методов исследования опухолей позволило выделить новые варианты опухолей ЦНС [1, 2].

Michaela-Kristina Keck с соавторами впервые описала новый тип опухоли ЦНС у детей в октябре 2022 г – эмбриональную опухоль ЦНС с амплификацией *PLAGL*, которая отличается амплификацией одного из генов семейства *PLAG*, *PLAGL1* или *PLAGL2* и гистологически представлена недифференцированными, похожими на эмбриональные, клетками с высокой митотической активностью [3].

Опухоли с амплификацией *PLAGL1* характерны больше для детей школьного и подросткового возраста, в то время как амплифицированные *PLAGL2* встречаются в основном у младенцев и детей младшего возраста. Частота опухолей *PLAGL1* и *PLAGL2* различна у лиц женского и мужского пола. У девочек частота опухолей *PLAGL1* выше, чем у мальчиков. *PLAGL2*-опухоли чаще встречаются у пациентов мужского пола. Срединные локализации (ствол головного мозга, мозжечок, опухоли средней

дальнейшее уменьшение размеров остаточной опухоли в левой половине моста и левой средней ножке мозжечка до 14 x 10 x 7 мм (ранее 20 x 14 x 12 мм. Метастазов в структурах ЦНС не выявлено.

С учетом возраста пациента (младше 3 лет), субтотального регресса опухоли на фоне стандартной ПХТ, с 9.08.22 по 19.09.22 получила тандемную ВДХТ с ауто-ТГСК.

Учитывая редкий гистологический диагноз эмбриональной опухоли, возраст пациента старше 3 лет (на момент завершения ПХТ), объем проведенной терапии и достигнутый эффект, с 17.11.22 по 04.01.23 получила протонную лучевую терапию в объеме КСО с РОД 1,6 Гр до СОД 24 Гр с последовательным локальным бустом на область остаточной опухоли левой половины моста с РОД 1,8 Гр до СОД 54,6 Гр.

Цитологическое исследование ликвора от 14.09.22: опухолевые клетки не обнаружены.



Рис. 4



Рис. 5

Рис. 4 и 5. МРТ с оценкой динамики остаточной опухоли после протонной лучевой терапии (уменьшение размеров остаточной опухоли и интенсивности контрастирования).

линии) наиболее распространены у лиц мужского пола. Полушарные локализации чаще встречаются у лиц женского пола. Для выявления данного типа опухоли, характеризующегося сверхэкспрессией *PLAGL1* (локализованный на хромосоме 6q24.2) или *PLAGL2* (локализованный на хромосоме 20q11.21), применяют стандартные гистологические и иммуногистохимические методы, а также молекулярно-генетические, такие как метилирование ДНК, секвенирование ДНК следующего поколения, секвенирование и анализ РНК, исследование иммунопреципитации хроматина. Касательно нашего пациента, диагноз был установлен с использованием профилей метилирования на платформе Illumina Infinium Methylation EPIC Bead Chip kit. Результаты метилирования были классифицированы по версиям 11b4 и 12.5 классификатора опухолей головного мозга.

Для лечения данных пациентов применяются различные схемы полихимиотерапии с включением химиотерапевтических агентов, таких как темозоломид, карбоплатин, этопозид, а также лучевая терапия.

Что касается выживаемости, то она различна среди пациентов с опухолями, амплифицированными *PLAGL1* и *PLAGL2*, а также среди пациентов мужского и женского пола. Так общая 5- и 10-летняя выживаемость составляет 66% у пациентов с опухолями, амплифицированными *PLAGL1* и 25% у пациентов с опухолями, амплифицированными *PLAGL2*. У лиц женского пола общая выживаемость

значительно выше, чем у лиц мужского пола и составляет 82% и 18% соответственно [3].

Заключение

Нами описан случай новой эмбриональной опухоли ЦНС у детей с амплификацией генов семейства *PLAG*, характеризующейся сверхэкспрессией *PLAGL1* или *PLAGL2*. Данный вид опухоли был диагностирован и дифференцирован от других типов эмбриональных опухолей ЦНС на основании молекулярно-генетического исследования. В нашем случае пациент получил стандартную ПХТ по протоколу ХИТ МЕД 2017, ВДХТ с ауто-ТГСК и лучевую терапию в объеме КСО. На фоне терапии отмечалось значительное уменьшение размеров опухоли. Таким образом, необходимо отметить эффект ПХТ при данном варианте опухоли. Эффект лучевой терапии в настоящее время не оценивали.

Сверхэкспрессия онкогенной киназы *RET* при данном типе опухолей позволяет расширить терапевтические возможности благодаря применению селективных ингибиторов *RET* [4, 5].

Таким образом, применение молекулярно-генетических методов исследования у детей с опухолями ЦНС позволяет более точно установить диагноз, определить прогноз и более эффективную терапию.

Дальнейшие исследования направлены на поиск маркеров, которые могут использоваться в рутинной диагностической нейроонкологии.

Литература

1. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN.
2. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022 Jan 1;128(1):47-58. doi: 10.1002/cncr.33918.
3. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(4):77-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90.
4. Keck MK, Sill M, Wittmann A, Joshi P, Stichel D, Beck P, Okonechnikow K, Sievers P, Wefers AK, Roncaroli F, Avula S, McCabe MG, Hayden JT, Wesseling P, Shra I, Nistür M, Kranendonk MEG, Tops BBJ, Zapotocky M, Zamecnik J, Vasiljevic A, Fenouil T, Meyronet D, von Hoff K, Schüller U, Loiseau H, Figarella-Branger D, Kramm CM, Sturm D, Scheie D, Rauramaa T, Pesola J, Gojo J, Haberler C, Brandner S, Jacques T, Sexton Oates A, Saffery R, Koscielniak E, Baker SJ, Yip S, Snuderl M, Ud Din N, Samuel D, Schramm K, Blattner-Johnson M, Selt F, Ecker J, Milde T, von Deimling A, Korshunov A, Perry A, Pfister SM, Sahm F, Solomon DA, Jones DTW. Amplification of the PLAG-family genes-PLAGL1 and PLAGL2-is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with PLAGL amplification. *Acta Neuropathol*. 2023 Jan;145(1):49-69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2.
5. Seoane J, Capdevila J. The right compound for the right target: tackling RET. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1623–1625. doi: 10.1093/annonc/mdy188.
6. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869–1876. doi: 10.1093/annonc/mdy137.

Авторы

Постникова Татьяна Васильевна	детский онколог отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79166607717, t.postnikova1984@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1664-7103
Желудкова Ольга Григорьевна	д.м.н., профессор, детский онколог, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79031386018, cledud@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8607-3635
Полушкина Ольга Борисовна	к.м.н., детский онколог, зав. отделением онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79039705664, opolushkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9364-5881
Нестерова Юлия Алексеевна	к.м.н., детский онколог, отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79296745553, Unesterova70@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2797-6815
Хасмагомадова Хеда Эдилбековна	детский онколог, отделения онкологии №2 (нейроонкологии) ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79899015668, Kid.onco@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5783-3949
Романов Павел Анатольевич	к.м.н., врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», +79168768878, nptc_xray@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1898-7769
Рыжова Марина Владимировна	д.м.н., врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением, ведущий научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, дом 16, +79037105363, MRizhova@nsi.ru, ORCID: 0000-0001-7206-6365
Кушель Юрий Вадимович	доктор медицинских наук, профессор, нейрохирург детского нейрохирургического отделения №2 ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, дом 16, kuzsel@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7136-0693.
Крапивкин Алексей Игорьевич	д.м.н., директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», nptcprakt@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4653-9867

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования

Обобщить опыт использования ботулинотерапии, функционального нейрохирургического и хирургического ортопедического лечения детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича (ДЦП) в условиях ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ».

Материалы и методы

С 2012 по настоящее время на базе НПЦ проведено лечение 658 пациентам со спастическими формами ДЦП. Ботулинотерапия (БТ) применялась у всех пациентов со спастическими формами ДЦП (средний возраст 5,5 лет), имеющим двигательные нарушения разной степени тяжести, (GMFCS 2-5 уровень). Инъекции препарата ботулотоксина А проводились в мышцы верхних и нижних конечностей (преимущественно проксимальные группы мышц), в ряде случаев использовался УЗИ-контроль. Селективная дорзальная ризотомия (СДРТ) на поясничном уровне с интраоперационным миографическим контролем была проведена 105 пациентам (средний возраст 7,5 лет), GMFCS 3-5 уровень, 80% из них использовали ранее ботулинотерапию, которая имела недостаточный или кратковременный эффект, 4 пациентам с целью снижения генерализованной спастичности была установлена баклофеновая помпа. Целями антиспастического лечения являлись: увеличение объема активных и пассивных движений в крупных суставах верхних и нижних конечностей, облегчение ухода, снижение болевого синдрома, улучшение переносимости методов физической реабилитации, приобретение новых двигательных навыков. Проводилась оценка мышечного тонуса до и после лечения. Ортопедическое хирургическое лечение проводилось 186 пациентам (средний возраст 8,5 лет, GMFCS 3-5 уровень), 75% пациентам была проведена сухожильно-мышечные пластики (преимущественно множественные многоуровневые тенотиомии), 25% — костно-пластические операции (корректирующие остеотомии, реконструктивные операции на тазобедренных суставах, коррекция деформаций стоп). Выбор метода лечения определялся при проведении со-

вместного консилиума с участием невролога, нейрохирурга, ортопеда и врача-ЛФК.

Обсуждение

БТ использовалась в большинстве случаев в качестве первого этапа лечения для оценки влияния антиспастической терапии на качество жизни пациентов. Снижение мышечного тонуса в отдельных мышечных группах было достигнуто у 97 % пациентов, у этих пациентов было отмечено облегчение ухода, увеличение объема пассивных движений, у 45% отмечалось улучшение переносимости методов физической реабилитации, у 20% — приобретение новых двигательных навыков. СДРТ чаще применялась на втором этапе, у пациентов с большей тяжестью двигательных нарушений. Как результат операции, снижение мышечного тонуса у таких больных преимущественно отмечалось в проксимальных мышечных группах нижних конечностей (до 2-3 баллов по шкале Ашфорта), наибольший эффект отмечался в сфере снижения боли, облегчения ношения ортопедических изделий и облегчения ухода. У 12 пациентов (GMFCS 3 уровень) после проведения СДР на фоне регулярных и адекватных реабилитационных мероприятий отмечается улучшение паттерна ходьбы и кинематики шага. У 4 пациентов, которым проводилось хроническое интратекальное введение лиорезала через 2 месяца после установки помпы отмечалось стойкое снижение мышечного тонуса на 1 балл по шкале Ашфорта. Ортопедо-хирургическое лечение проводилось у детей в более старшей возрастной группе, учитывался психический статус ребенка и готовность родителей активно участвовать в реабилитационном процессе с раннего восстановительного периода после операции. Положительный эффект лечения отмечался в более отдаленные сроки, носил более стойкий характер, но часто зависел от качества восстановительного лечения в постоперационном периоде. БТ в качестве дополнительного метода в ряде случаев использовалась для подготовки к оперативному ортопедо-хирургическому лечению и как способ снижения мышечного тонуса в верхних конечностях после проведения СДРТ на поясничном уровне.

Заключение

Таким образом, в нашей клинике применяются все основные методики лечения спастического синдрома (лекарственная терапия миорелаксантами центрального действия и бензодиазепинами, нервно-мышечные блокады с использованием препаратов ботулинического токсина типа А, функциональные нейрохирургические вмешательства, ортопедохирургическая коррекция). Селективная дорзальная ризотомия может использоваться у пациентов начиная с GMFCS 3 уровня и ведет к улучшению паттер-

на ходьбы и кинематики шага (у данной группы больных) при условии проведения регулярных реабилитационных мероприятий.

Имплантация баклофеновой помпы в виду снижения эффекта при динамическом наблюдении в отдаленные сроки имеет ограничение в использовании у данной категории больных. Тактика лечения должна определяться коллегиально, а выбор метода лечения должен основываться на целях, реально достижимых каждым пациентом.

Литература

1. Дифференцированный подход к нейрохирургическому лечению двигательной патологии при ДЦП. *Детская и подростковая реабилитация*, № 2(11) 2008, с. 5-11
2. Шпицына Л.М., Мамайчук И.И., *Детский церебральный паралич*, Санкт-Петербург, Дидактика-Плюс (2003), 520 стр.
3. Sebastian Grunt, Jules Becher, *Long-term outcome and adverse effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: a systematic review*, *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 490-498
4. Li Z, Zhu J, Liu X. *Deformity of lumbar spine after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy*. *Microsurgery* 2008; 28: 10–2
5. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, et al. *Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials*. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 17–25.
6. Eva Nordmark, Annika Josenby, *Long-term outcomes five years after selective dorsal rhizotomy*. *BMC Pediatrics* 2008, 8: 54-65
7. Mittal S, Farmer JP, Al-Atassi B, et al. *Functional performance following selective posterior rhizotomy: long-term results determined using a validated evaluative measure*. *J Neurosurg* 2002; 97: 510–8
8. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. *Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves*. *JAMA* 2002; 18: 1357–63
9. Steinbok P., O'Donnell M. *Baclofen in-fusion for spastic cerebral palsy*. *Clin Neurosurg* 2000; 47:440-57.
10. Walker RH, Danisi FO, *Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience*. *Mov Disord*. 2000 Nov;15(6):1242- 7
11. Albright A, *Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin*, *JAMA* 1993, 270: 2475-2477.
12. Murphy, NA, Irwin MCN, Hoff C. *In-trathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: Efficacy and complications*. *ArchPhysMedRehabil*2002; 83:1721-1725.
13. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Gra-ziani V, Meythaler JM, Ridgely PM, Sadiq SA, Turner MS. *Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: Recognition and management of a potentially life-threatening syndrome*. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:735-741
14. Flckiger B, Knecht H, Grossmann S, Felleiter P. *Device-related complications of long-term intrathecal drug therapy via implanted pumps*. *Spinal Cord* 2008; 46:639-643.
15. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, Abbott R, Krach L, Ward J, Bloom K, *Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial*, *J Child Neurol*. 2000 Feb; 15(2):71-77.
16. Ann Mansur et al. *Comparison of intrathecal baclofen pump insertion and selective dorsal rhizotomy for nonambulatory children with predominantly spastic cerebral palsy*. *Journal of Neurosurgery*. 2022 Jun;30(2): 217-223

Авторы

М.В. Индерейкин	нейрохирург, +79164012211, indereykinmv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9260-4036
Р.Н. Асадов	нейрохирург, +79167005614, r.asadov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7848-1658
А.Р. Текоев	нейрохирург, +79647015627, aslan.teckoev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4006-6499
Л.Р.Туманян	нейрохирург, +79153516076, luiza.tumanyan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2295-3051
А.Г. Притыко	президент ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», нейрохирург, +79039744779, nrc_prityko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8899-4107

УМЕНЬШИТЕЛЬНАЯ КРАНИОПЛАСТИКА ПРИ МАКРОЦЕФАЛИИ, ВЫЗВАННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования

Улучшение моторных навыков (удержание головы, способность сидеть, передвигаться) и коррекции косметического дефекта у детей с макроцефалией вызванной гидроцефалией.

Материал и методы

В нашем центре проведены уменьшительные краниопластики 2-м пациентам в апреле 2019 и марте 2020 г. Обе пациентки — девочки с врожденной гидроцефалией. Первая пациентка родилась с выраженной врожденной гидроцефалией, диагностированной антенатально на 21 нед. беременности, и макроцефалией, после эндоскопической операции сформировались субдуральные гигромы, ребенок пропал на какое-то время из поля зрения врачей, далее наблюдалось прогрессирование гидроцефалии, имплантирован шунт, множественные ревизии шунтирующей системы. Макроцефалия также нарастала. Из-за размеров и веса головы ребенок не мог её поднять и развиваться. Произведена двухэтапная уменьшительная краниопластика с интервалом в 3,5 месяца. В результате двухэтапного лечения окружность головы ребенка уменьшилась на 7 см — с 58 до 51 см. Ребенок стал уверенно держать голову, ползать. У второй пациентки макроцефалия также вызвана врожденной гидроцефалией, диагностированной антенатально на 21 неделе беременности. Окружность головы при рождении — 50 см. В периоде новорожденности ребенку выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование, неоднократно проводились ревизии шунтирующей системы. На момент операции в возрасте 18 месяцев окружность головы составляла 63 см, шунтирующая система функционировала. Ребенку произведена одноэтапная уменьшительная краниопластика. Во время операции выполнена реконструкция свода черепа с использованием квадрантной методики, костные фрагменты фиксированы резорбируемыми пластинами и пинами. После операции отмечен положительный результат в виде уменьшения окружности головы на 9 — см с 63 до 54 см.

Обсуждение

Макроцефалия — это увеличение окружности головы на два или более стандартных отклонений выше средней возрастной нормы в зависимости от пола и срока гестации. Гидроцефалия является наиболее распространенной причиной макроцефалии, основным методом лечения которой являются ликворшунтирующие операции. Однако, несмотря на это, при наличии выраженной диспропорции между ликворными пространствами и мозговой паренхи-

мой после шунтирующей операции сохраняется риск выраженной деформации черепа и макроцефалии. Макроцефалия снижает качество жизни детей, большой размер и вес головы препятствуют ее удержанию, развитию ребенка и соответствующему уходу. Немаловажно, что макроцефалия является грубой косметической проблемой. Профилактика макроцефалии сводится к ранней диагностике гидроцефалии и своевременному проведению ликворшунтирующей операции. Уменьшительная краниопластика при экстремальной макроцефалии вызванной гидроцефалией проводится с целью приобретения моторных навыков (удержание головы, способность сидеть, передвигаться) и коррекции косметического дефекта. Лечение макроцефалии является трудной задачей, уменьшительная краниопластика выполняется редко, учитывая высокий риск интра- и постоперационных осложнений.

У обеих пациенток, прооперированных в нашем Центре, выполнялась реконструкция всего свода черепа с использованием резорбируемых пластин и пинов; кровопотеря была значимой и требовала гемотрансфузии; интраоперационно и в течение 3 суток после операции проводилось наружное вентрикулярное дренирование ликвора; в раннем послеоперационном периоде (1-е сутки после операции) в обоих случаях появился транзиторный гемипарез до 2 баллов, регрессировавший к моменту выписки. Таких осложнений, как внутримозговые кровоизлияния и дисфункция шунтирующей системы, не наблюдалось. В результате операций уменьшена окружность головы детей (в первом случае на 7 см; во втором случае на 9 см), улучшены моторные навыки и достигнут положительный косметический эффект.

Заключение

Уменьшительная краниопластика — крайне травматичный и технически сложный метод лечения должен применяться по строгим показаниям у пациентов с экстремальной макроцефалией, мешающей развитию ребенка или вызывающей грубый косметический дефект. Залогом долгосрочного эффекта от проведенной операции является надежно функционирующая шунтирующая система и отсутствие прогрессирования гидроцефалии. Не всегда удается безопасно уменьшить окружность головы в должном объеме за 1 операцию, прежде всего из-за риска компрессии головного мозга. Тем не менее, у определенной группы пациентов данный метод лечения может использоваться и несомненно приносит пользу (улучшение моторных навыков и внешнего вида ребенка).

Литература

- Ehni G. Reduction of head size in advanced hydrocephalus: a case report // *Neurosurgery*. — 1982. — Т. 11. — №. 2. — С. 223-228. Ehni, G. (1982). Reduction of head size in advanced hydrocephalus: a case report. *Neurosurgery*, 11(2), 223-228.
- Park T.S. et al. One-stage reduction cranioplasty for macrocephaly associated with advanced hydrocephalus // *Neurosurgery*. — 1985. — Т. 17. — №. 3. — С. 506-509. Park, T. S., Grady, M. S., Persing, J. A., & Delashaw, J. B. (1985). One-stage reduction cranioplasty for macrocephaly associated with advanced hydrocephalus. *Neurosurgery*, 17(3), 506-509.
- Mathews M.S. et al. Vault reduction cranioplasty for extreme hydrocephalic macrocephaly // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. — 2007. — Т. 107. — №. 4. — С. 332-337. Mathews, M. S., Loudon, W. G., Muhonen, M. G., & Sundine, M. J. (2007). Vault reduction cranioplasty for extreme hydrocephalic macrocephaly. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 107(4), 332-337.
- TAKAHASHI Y. et al. Reduction Cranioplasty for Macrocephaly—Two Case Reports— // *Neurologia medico-chirurgica*. — 1999. — Т. 39. — №. 6. — С. 459-462. TAKAHASHI, Y., TAJIMA, Y., OKURA, A., TOKUTOMI, T., SHIGEMORI, M., & KIYOKAWA, K. (1999). Reduction Cranioplasty for Macrocephaly—Two Case Reports—. *Neurologia medico-chirurgica*, 39(6), 459-462.
- Erdinciler P. et al. Two different surgical techniques for reduction cranioplasty // *Child's Nervous System*. — 1998. — Т. 14. — №. 8. — С. 372-377. Erdinciler, P., Kaynar, M. Y., Canbaz, B., Etus, V., Ziplak, N., & Kuday, C. (1998). Two different surgical techniques for reduction cranioplasty. *Child's Nervous System*, 14(8), 372-377.
- Sayers MP, Duran RJ: Reduction cranioplasty in hydrocephalus, in *Transactions of the 3rd International Congress of Plastic Surgery, In Washington DC. Amsterdam. Excerpta Medica. 1964. pp 828–832*
- Ventureyra E. C. G., Da Silva V. F. Reduction cranioplasty for neglected hydrocephalus // *Surgical neurology*. — 1981. — Т. 15. — №. 3. — С. 236-238. Ventureyra, E. C., & Da Silva, V. F. (1981). Reduction cranioplasty for neglected hydrocephalus. *Surgical neurology*, 15(3), 236-238.
- Erdinciler P. et al. Two different surgical techniques for reduction cranioplasty // *Child's Nervous System*. — 1998. — Т. 14. — №. 8. — С. 372-377. Erdinciler, P., Kaynar, M. Y., Canbaz, B., Etus, V., Ziplak, N., & Kuday, C. (1998). Two different surgical techniques for reduction cranioplasty. *Child's Nervous System*, 14(8), 372-377.
- Poretti A., Huisman T. A. G. M. Macrocephaly // *Neonatal Head and Spine Ultrasonography*. — Springer, Cham, 2016. — С. 119-137. Poretti, A., & Huisman, T. A. (2016). Macrocephaly. In *Neonatal Head and Spine Ultrasonography* (pp. 119-137). Springer, Cham.
- Winston K. R., Ogilvy C. S., McGrail K. Reduction cranioplasty // *Pediatric neurosurgery*. — 1995. — Т. 22. — №. 5. — С. 228-234. Winston, K. R., Ogilvy, C. S., & McGrail, K. (1995). Reduction cranioplasty. *Pediatric neurosurgery*, 22(5), 228-234.
- Gage E.A. et al. Limited reduction cranioplasty for the treatment of hydrocephalic macrocephaly // *Plastic and reconstructive surgery*. — 2011. — Т. 128. — №. 6. — С. 1272-1280. Gage, E. A., Price, A. V., Swift, D. M., Sacco, D. J., & Fearon, J. A. (2011). Limited reduction cranioplasty for the treatment of hydrocephalic macrocephaly. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(6), 1272-1280.
- Mitsukawa N. et al. Reduction Cranioplasty for Macrocephaly Caused by Giant Occipital Cystic Lesion // *Journal of Craniofacial Surgery*. — 2014. — Т. 25. — №. 1. — С. e74-e76. Mitsukawa, N., Shimokawa, S., Saiga, A., & Satoh, K. (2014). Reduction Cranioplasty for Macrocephaly Caused by Giant Occipital Cystic Lesion. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(1), e74-e76.
- Bjornson A. et al. A case series of early and late cranioplasty—comparison of surgical outcomes // *Acta neurochirurgica*. — 2019. — Т. 161. — №. 3. — С. 467-472. Bjornson, A., Tajsic, T., Koliass, A. G., Wells, A., Naushahi, M. J., Anwar, F., ... & Hutchinson, P. J. (2019). A case series of early and late cranioplasty—comparison of surgical outcomes. *Acta neurochirurgica*, 161(3), 467-472.
- Kohan E. et al. Correction of hydrocephalic macrocephaly with total cranial vault remodeling and molding helmet therapy // *Plastic and reconstructive surgery*. — 2010. — Т. 125. — №. 6. — С. 1763-1770. Kohan, E., Jackson, E., Heller, J., Lazareff, J., & Bradley, J. P. (2010). Correction of hydrocephalic macrocephaly with total cranial vault remodeling and molding helmet therapy. *Plastic and reconstructive surgery*, 125(6), 1763-1770.
- Manwaring J.C. et al. Cranial reduction and fixation with a resorbable plate combined with cerebrospinal fluid shunting for difficult-to-manage macrocephaly related to hydrocephalus: case report // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. — 2013. — Т. 11. — №. 2. — С. 210-213. Manwaring, J. C., Truong, D., Deukmedjian, A. R., Carey, C. M., Storrs, B. B., Rodriguez, L. F., ... & Tuite, G. F. (2013). Cranial reduction and fixation with a resorbable plate combined with cerebrospinal fluid shunting for difficult-to-manage macrocephaly related to hydrocephalus: case report. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 11(2), 210-213.

Авторы

Асадов Руслан Низамиевич	к.м.н., нейрохирург, +79167005614, r.asadov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7848-1658
Голованев Павел Сергеевич	челюстно-лицевой хирург, +79851388811, golovanev_pavel@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3558-4280
Притыко Андрей Георгиевич	д.м.н., проф., президент ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», нейрохирург, +79039744779, npc_prityko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8899-4107

ЦЕРВИКО-МЕДУЛЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ: ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОГЕНЕЗА, ТОПОГРАФИИ ОПУХОЛИ И РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

²ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Цель исследования

Комплексный анализ факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода после удаления цервика-медуллярных опухолей с целью улучшения результатов хирургического лечения.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты хирургического лечения 87 пациентов с цервика-медуллярными опухолями в возрасте от 3 месяцев до 49 лет, которые проходили лечение с 2003 по 2018 гг. в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Возраст пациентов варьировал от 3 месяцев до 49 лет. Детей в анализируемой группе было 68, взрослых — 19. Средний возраст диагностики заболевания составил: дети — 8,3±5,2 года, взрослые — 34,5±9,3 года. Соотношение полов составляет 1 : 1. Наиболее часто встречалась пилоидная астроцитома, которая в «детской» группе выявлена у 39 (57,35%) из 68 пациентов, а среди взрослых — у 6 (31,58%) из 19. Эпендимом среди взрослой группы диагностировано 7 (36,84%), у детей — 4 (5,88%).

Результаты

Выполнена работа по комплексному изучению пред- и интраоперационных факторов риска хирургии цервика-медуллярных опухолей, произведена оценка взаимосвязи топографических особенностей роста цервика-медуллярных опухолей, радикальности их удаления, гистологической природы и риска появления/усугубления бульбарных нарушений после операции. Выявлен наиболее неблагоприятный с точки зрения развития и усугубления послеоперационного неврологического дефицита гистологический тип цервика-медуллярной опухоли — ганглиоглиома. Доказана

взаимосвязь радикальности удаления опухоли с риском развития послеоперационных осложнений и влияние топографического варианта роста опухоли на развитие послеоперационных нарушений. Создана система практических рекомендаций, на основании которых возможно снизить частоту бульбарных нарушений в послеоперационном периоде. Определены критерии пролонгированной вентиляции легких в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

1. Радикальность удаления цервика-медуллярных опухолей среди взрослых оказалось достоверно выше, чем среди детей (58% и 31% соответственно). Разница обусловлена преобладанием отграниченных эпендимом у взрослых пациентов.
2. Радикальное удаление отграниченных цервика-медуллярных опухолей не приводит к повышению частоты бульбарных нарушений. Риск достоверно выше в группе частично удаленных диффузно-инфильтративных опухолей ($p < 0,05$).
3. Место исходного роста опухоли не влияет на частоту появления или усугубления бульбарных нарушений после операции ($p > 0,05$).
4. Наиболее высокий риск появления и усугубления бульбарных нарушений возникает у пациентов с цервика-медуллярной ганглиоглиомой ($p < 0,05$).
5. Для цервика-медуллярных эпендимом характерен исходный рост опухоли в спинном мозге ($p < 0,05$).
6. Предикторами усугубления бульбарных нарушений в раннем послеоперационном периоде, требующих плановой пролонгированной вентиляции легких, являются: гидроцефалия в дооперационном периоде ($p < 0,05$), радикальное удаление опухоли, сопровождающееся

интраоперационными гемодинамическими нарушениями ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. При цервико-медуллярных ганглиоглиомах рекомендуется ограничиваться частичным удалением опухоли из-за высокого риска возникновения бульбарных нарушений.

2. В случае развития у пациента с цервико-медуллярной опухолью гидроцефалии до операции, по возможности следует воздержаться от выполнения ликворшунтирующей операции. Рекомендована установка временного на-

ружного вентрикулярного дренажа, так как вероятность разрешения водянки после операции высокая.

3. Бульбарные и дыхательные нарушения в дооперационном периоде чаще всего выявляются у пациентов с цервико-медуллярными диффузно-инфильтративными опухолями.

4. Пациентам с цервико-медуллярной опухолью при радикальном удалении с развитием интраоперационных гемодинамических нарушений целесообразно проведение пролонгированного ИВЛ в течении 24-48 часов с последующей оценкой готовности пациента к экстубации.

Авторы

*Текоев Аслан
Русланович*

младший научный сотрудник, aslan.teckoev@ya.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-4006-6499>

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ (КАРДИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

¹МБУЗ «Детский центр диагностики и лечения имени Н.А. Семашко»

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

Актуальность

Фундаментальные работы D. Barker и соавт., 1986; A. Lucas, 1992; C. Martyn, 1995; C. Fall и соавт., 1995; C. Law и соавт., 1996; J. Rich-Edwards и соавт., 1997; J. Eriksson и соавт., 2001; American Academy of Pediatrics, 2004; M. Franco, 2006; T. Harder, 2007 свидетельствуют о том, что низкая масса тела, обусловленная задержкой внутриутробного роста и развития (ЗВУР) плода, в анамнезе — основа для развития заболеваний, определяющих качество и продолжительность жизни. Однако недостаточно данных о ранних изменениях, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы у детей грудного возраста, рожденных в срок с ЗВУР разных типов легкой степени.

Цель исследования

Оценка электро- и эхокардиографических показателей у детей грудного возраста, рожденных в срок с ЗВУР разных типов легкой степени.

Материалы и методы

Дети грудного возраста, рожденные в срок с ЗВУР с гипопластическим (n=15) и гипотрофическим (n=47) типами легкой степени или без таковой (n=69), у женщин с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом, а также у практически здоровых матерей (n=25) осматривались на 2-3 сутки, в 1, 3, 6 и 12 месяцы жизни. Медицинское вмешательство не проводилось. Выполнялось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Электрокардиографию проводили с помощью аппарата ЭКГТ-1/3-07 «Аксион» (Ижевск), а эхокардиографическое исследование с доплерографией — на аппарате «GE Healthcare — Vivid 7 Expert» (США), по стандартным методикам. Данные, характеризующие функционирование сердечно-сосудистой системы, полученные в результате проведенных исследований, сравнивали с данными, представленными в центильных таблицах с учетом массо-ростовых показателей и пола пациента на момент проведения исследования, а также между собой.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использован пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Сравнивали количественные данные двух зависимых выборок при помощи критерия Вилкоксона, двух независимых выборок — критериев Колмогорова — Смирнова и Манна — Уитни, относительные частоты выборок при помощи сравнения 95% ДИ для относительной частоты с использованием интернет-калькулятора. Коррекция результатов исследования не проводилась. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, а также при условии отсутствия пересечения 95% ДИ. Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборок.

Результаты

Анализ зафиксированных в установленные периоды наблюдения клинических симптомов у детей привлек внимание к преобладанию беспокойства у 68%, локального акроцианоза у 56%, бледности кожных покровов у 26%, мраморного рисунка кожи у 64%, затруднения при кормлении у 36%, быстрой утомляемости у 88%, умеренного расширения относительных границ сердца у 10%, приглушенности или глухости сердечных тонов у 56%, акценту II тона над легочной артерией у 46%, систолическому шуму над областью сердца у 58%.

Оценка полученных результатов позволила установить определённые различия при разных типах ЗВУР легкой степени в разные периоды жизни:

- на 2-3 сутки сопоставимы частота сердечных сокращений, частота нотопных нарушений ритма сердца, скорость внутрисердечного, предсердно-желудочкового, внутривентрикулярного проведения и электрической систолы, частота синдрома ранней реполяризации желудочков, размеры межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ЛЖ), межпредсердного сообщения, дополнительных трабекул и/или хорд в полости ЛЖ; меньше частота нарушений внутрижелудочкового прове-

дения в 2 раза, обменных процессов в миокарде в 1,5 раза, прогиба передней створки митрального клапана, снижения сократительной и изменения релаксационной функций миокарда ЛЖ; больше частота открытого артериального протока в 2 раза, дефектов межпредсердной перегородки в 7 раз, дефектов межжелудочковой перегородки в мышечной части — у каждого 4-го, в 6 раз.

- в 1 месяц сопоставима частота сердечных сокращений, скорость внутрипредсердного, предсердно-желудочкового, внутрижелудочкового проведения и электрической систолы, частота нарушения обменных процессов в миокарде; меньше частота синусового ритма сердца в 1,2 раза, миграции водителя ритма сердца по предсердиям в 4 раза; больше частота синдрома ранней реполяризации желудочков в 4 раза.

- в 3 месяца сопоставима скорость внутрипредсердного, предсердно-желудочкового, внутрижелудочкового проведения и электрической систолы; больше частота сердечных сокращений, синусовых аритмий в пределах нормокардий, перегрузки предсердий объемом, нарушений обменных процессов в миокарде и синдрома ранней реполяризации желудочков.

- в 6 месяцев сопоставима частота сердечных сокращений, синусового ритма сердца и миграции водителя ритма сердца по предсердиям, скорость внутрипредсердного, предсердно-желудочкового, внутрижелудочкового проведения и электрической систолы, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; меньше частота нарушений внутрижелудочкового проведения, прогиба передней створки митрального клапана в 4 раза и функционирующего межпредсердного сообщения в 2 раза; больше частота нарушений обменных процессов в миокарде и синдрома ранней реполяризации желудочков в 2 раза, снижения сократительной и изменения релаксационной функций миокарда ЛЖ.

- в 12 месяцев сопоставима скорость внутрипредсердного, предсердно-желудочкового, внутрижелудочкового проведения и электрической систолы, частота функционирования межпредсердного сообщения, толщина задней стенки ЛЖ; больше частота синусовых тахикардий/аритмий и синусовых брадикардий/аритмий, перегрузки предсердий объемом и нарушения реполяризационных процессов в миокарде, нарушения внутрижелудочкового проведения, изменения релаксационной, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ, а также больше утолщение межже-

лудочковой перегородки (от 0,3 мм до 5 мм) и уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ.

Обсуждение

Доказанные изменения, по нашему мнению, связаны с биоэнергетической недостаточностью, гипоксией, в том числе из-за нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина и эритроцитов, с нарушением транспорта длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров из цитоплазмы в митохондрии, с нарушением функциональной возможности тромбоцитов и эндотелия сосудов, а также с повышением содержания высокотоксичных соединений, свободных радикалов, с повреждением клеточных мембран, сниженной чувствительностью тканей к инсулину, развитием воспаления и модификацией иммунных реакций, надпочечниковой недостаточностью.

Подчеркнем, что диагностированные изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с ЗВУР даже легкой степени тяжести, указывают на необходимость в более поздней (чем на 2-5 сутки) жизни их выписки из перинатального центра, дифференциальной диагностики транзиторной потери первоначальной массы тела с развитием недостаточности питания, охранительного режима, адекватного ухода, оптимального вскармливания, ограничения инфузионной нагрузки и уменьшения скорости введения растворов, проведения антиоксидантной и метаболической терапии, регулирования витаминно-минеральной обеспеченности, применения препаратов, способствующих улучшению реологических свойств крови, проведения заместительной иммунотерапии (по показаниям), госпитализации при любых инфекционных и соматических заболеваниях.

С нашей точки зрения, своевременная диагностика, в том числе определение свободного и связанного L-карнитина, а также их соотношения, остаточного азота и мочевины крови, адекватная коррекция нарушений у детей, рожденных с ЗВУР, — главный фактор в снижении частоты и тяжести патологии в постнатальном онтогенезе, улучшении качества жизни.

Заключение

Выявленные изменения свидетельствуют о высокой частоте поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ЗВУР, требуют коррекционных мероприятий.

Авторы

<i>Деревицов Виталий Викторович</i>	доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории МБУЗ «Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-8819-7033, e-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com
<i>Неудахин Евгений Васильевич</i>	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ, почетный работник Российской детской клинической больницы, почетный профессор Тверской медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9124-1306, e-mail: pедиатр_ev@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

Цель работы

Выявить наличие внутриклеточных энергетических нарушений у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и определить их влияние на динамику массы тела и процессы неонатальной адаптации.

Материалы и методы исследования

На базе отделений реанимации и выхаживания новорожденных и недоношенных детей наблюдались 123 ребенка. Из них 72 — с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР). У 51 ребенка массо-ростовые показатели при рождении соответствовали гестационному возрасту. Срок гестации при рождении наблюдаемых детей составлял 25-34 недели. Обработка результатов антропометрических измерений проводилась с помощью таблицы центильных нормограмм с вычислением Z-индексов при рождении, а далее раз в неделю. Еженедельно определялась активность митохондриальных ферментов до 28 дня жизни. Достоверные изменения митохондриальной активности были получены только по уровню сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Обсуждение результатов

ЗВУР — синдром, характеризующийся замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода. Параметры физического развития снижаются на 2 и более сигмальных отклонения или ниже 10% перцентильного интервала по сравнению с должствующими для гестационного возраста [1, 2]. Проводить оценку массо-ростовых показателей доношенным и недоношенным детям рекомендуется по системе INTERGROWTH-21, однако у недоношенных возможно использование и шкалы Фэнтонна [2, 3]. Последствия недостаточного питания крайне разнообразны: изменение композиции массы тела, развитие метаболического синдрома и кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета [4-8]. Развивается резистентность к соматотропному гормону (СТГ) и снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), снижение плотности костной ткани [9], нарушения работы ренин-

ангиотензиновой, гипоталамо-гипофизарной, адреналовой систем [10, 11]. Ведущей причиной, запускающей внутриутробно каскад патологических реакций при ЗВУР, является гипоксия. Повышается проницаемость мембран, нарушается работа систем активного транспорта, происходит, повышенное потребление глутамата и глюкозы, что приводит к нарушению работы цикла Кребса, снижению интенсивности синтеза АТФ. На этом фоне отмечается снижение активности митохондриальных ферментов [12]. По нашим данным, достоверные изменения активности наблюдались только по уровню СДГ. У новорожденных с массо-ростовыми показателями, соответствующими гестационному возрасту, наблюдалось снижение активности СДГ при рождении по сравнению с доношенными новорожденными. Далее, на 5-7-й день жизни продолжалось снижение активности СДГ в 1,5-2,3 раза по сравнению с доношенными новорожденными, на 14-й день жизни отмечалось дальнейшее снижение активности СДГ на 45-63% от уровня при рождении, но на 21-й день показатели активности клеточных ферментов достигали первоначальных значений и к 28 дню отмечалась тенденция к нарастанию их активности. У недоношенных детей со ЗВУР 2-3 степеней на 21 и 28 сутки жизни не происходило нормализации активности СДГ.

Изменение активности СДГ коррелировало с темпами нарастания массы тела ($p > 0,001$), а на фоне снижения активности СДГ не отмечалось нормализации темпов прибавки массы тела у детей со ЗВУР. Достоверной корреляции активности СДГ и ростовых показателей не наблюдалось.

Заключение

У недоношенных новорожденных со ЗВУР при рождении и в период неонатальной адаптации наблюдается снижение митохондриальной активности, что приводит к выраженному энергетическому дисбалансу. На этом фоне отмечается снижение темпов динамики массы тела, а так же возможен срыв процессов неонатальной адаптации.

Выводы

1. У недоношенных новорожденных со ЗВУР наблюдается дальнейшее формирование белково-энергетической недостаточности, несмотря на проведение коррекции питания согласно принципу «догоняющего» роста.

2. У недоношенных детей со ЗВУР к концу первого месяца не происходит восстановление первоначальной ак-

тивности СДГ, что свидетельствует о снижении митохондриальной активности.

3. Необходимы дальнейшие наблюдения и исследования внутриклеточных энергетических процессов для решения вопроса о возможности коррекции митохондриальных нарушений с использованием энерготропных препаратов.

Литература

1. Володин Н. Н. Неонатология: национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа 2020 г.
2. Шабалов Н.П. Неонатология I, II том/ – ГЭОТАР-медиа. 2020
3. <https://intergrowth21.tghn.org>.
4. Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, по достижении возраста доношенности. Вестник РАМН. 2016; 71(6): 436-445.
5. Белоусова, Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. возможности нутритивной коррекции / Т.В. Белоусова, И.В. Андрияшина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 23-30
6. Нетребенко О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (6): 58-64.
7. Koklu E., Ozturk M., Kurtoglu S., Akcakus M., Yikilmaz A., Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-1, IGF-3 and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr. Res.* 2007; 62 (6): 704-709.
8. Leeson C.P.M., Kattenhorn M., Morely R., Lucas A., Deanfield J.E. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life//*Circulation*. 2001. – Vol. 103.-P. 1264-1268.
9. Fall C., Hindmarsh P., Dennison E. et al. Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J ClinEndocrinolMetab* 1998; 83:1:135-139.
10. Langley-Evans S.C., Sherman R.C., Welham S.J. et al. Intrauterineprogramming of hypertension: the role of the renin-angiotensinsystem. *BiochemSoc Trans* 1999; 27:2:88-93.
11. Lesage J., Blondeau B., Grino M. et al. Maternal undernutritionduring late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoidsand intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 2001; 142:5:1692-1702.
12. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.147, № 4. – С. 380-384

Авторы

Думова Светлана Владимировна	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина п/ф ФГА-ОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1. s-dumova16@mail.ru, +79055478343, ORCID:0000-0002-0762-2086
Саркисян Егине Альбертовна	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина п/ф ФГА-ОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1. heghinesarg@gmail.com, +79250702357, ORCID:0000-0001-7305-9036
Чугунова Ольга Леонидовна	д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина п/ф ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Г. Москва, 117997 ул. Островитянова, 1. ol_chugunova@mail.ru, +79037227570, ORCID:0000-0003-1547-0016
Устенко Екатерина Сергеевна	кафедра госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина п/ф ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Г. Москва, 117997 ул. Островитянова, 1. ustenkokat@gmail.com, +79151439106, ORCID:0000-0001-9316-6832

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА

¹Кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина
ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

²ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель

Повышение эффективности дифференциальной диагностики внутриутробных пневмоний у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в раннем неонатальном периоде на основе определения реологических и тензиометрических показателей пуповинной крови.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 300 недоношенных новорожденных, имеющих респираторные расстройства с 1-х суток жизни (гестационный возраст от 22 до 36 недель). Из них: I группа – 90 детей с ВУП, II группа – 90 недоношенных новорожденных с РДС, III группа – 90 пациентов с ВУП+РДС. Всем проводилась респираторная поддержка и по показаниям – заместительная терапия экзогенными сурфактантами [1]. Контрольную группу составили 30 «условно» здоровых недоношенных детей, находящихся на совместном пребывании и получавших грудное кормление по требованию. Проводились общеклинические, биохимические, биофизические (тензиометрические и реологические), микробиологические, инструментальные (рентгенологическое обследование органов грудной клетки и ультразвуковое исследование внутренних органов) методы исследования [1, 2]. При определении поверхностного или межфазного натяжения (тензиометрия) на границах жидкость/жидкость использовали метод «висящей капли» [3, 4]. Дополнительным преимуществом метода «висящей капли» является возможность изучения дилатационных реологических характеристик адсорбционных слоев путем скачкообразного или гармонического изменения площади капли и последующего анализа изменения поверхностного или межфазного натяжения и фазового угла. Эксперименты были выполнены тензиометрическим методом с помощью компьютерного анализатора формы капли (PAT-2, SINTERFACE Technologies, Германия) [4, 5]. Статистиче-

ская обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы «Statistica» [6, 7].

Обсуждение

Средние значения кинетических параметров динамической тензиометрии пуповинной крови недоношенных новорожденных условно-здоровых (контроль) и с различными дыхательными нарушениями без учета сроков гестации приведены в табл. 1. Значение $\Delta\sigma_2$, обусловленное наличием в поверхностном слое высокомолекулярных соединений, у недоношенных с РД было меньше по сравнению с контролем: на 2,3 мН/м у детей с ВУП, на 2,1 мН/м – с РДС и на 0,8 мН/м – с ВУП+РДС. Между группами ВУП и РДС показатель $\Delta\sigma_2$ достоверно не отличался ($p > 0,05$). Соответствующая константа скорости адсорбции высокомолекулярных соединений в поверхностный слой (k_2) достоверно выше у новорожденных с ВУП и РДС, чем в контроле. В сравниваемых группах (ВУП и РДС) показатель k_2 достоверно отличался ($p < 0,001$).

В то же время величина $\Delta\sigma_1$, обусловленная наличием в поверхностном слое низкомолекулярных соединений, мало различалась в группах контроля, ВУП и РДС, тогда как у больных с ВУП+РДС этот показатель был в среднем на 1,4 мН/м больше, чем в других группах. Равновесное поверхностное натяжение (σ_∞) в группах ВУП и РДС практически не отличается от аналогичных значений в контрольной группе. В группах ВУП и РДС указанные величины ($\Delta\sigma_1$ и σ_∞) достоверно не отличались ($p > 0,05$). При этом, средняя величина поверхностного натяжения в нулевой момент времени (σ_0) достоверно не отличалась в группах ВУП и РДС, но на 3,2 мН/м была больше у детей с ВУП+РДС ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$) и имела тенденцию к увеличению по сравнению со здоровыми недоношенными новорожденными. Константа скорости адсорбции высокомолекулярных соединений в поверхностный слой (k_1) относительно величины в контрольной группе имела тен-

денцию к увеличению. Наибольшая величина k_1 по сравнению с контролем была у детей с РДС (на $3,0 \times 10^2$, c^{-1}), затем с ВУП (на $2,2 \times 10^2$, c^{-1}) и – с ВУП+РДС (на $1,1 \times 10^2$, c^{-1}). Сравнение значений k_1 в группах ВУП и РДС выявило достоверное различие ($p < 0,05$). Что касается группы недоношенных новорожденных с ВУП+РДС (III группа), то для показателей тензиометрии их пуповинной крови наблюдаются определённые закономерности. Так, величина начального значения поверхностного натяжения (σ_0) у детей с сочетанными дыхательными нарушениями больше, чем в контрольной группе детей, и достоверно больше, чем у недоношенных новорожденных с ВУП или РДС ($p < 0,001$ и $p1 < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдается и в случае значения $\Delta\sigma_1$: ее величина при ВУП+РДС достоверно больше по сравнению со здоровыми недоношенными новорожденными и детьми с РДС ($p1 < 0,001$). Соответствующая обсуждаемому показателю константа скорости адсорбции низкомолекулярных соединений в поверхностный слой (k_1) имеет тенденцию к повышению по сравнению со значением, полученным в контрольной группе. Однако она достоверно меньше таковых, найденных в группах недоношенных новорожденных с ВУП или РДС ($p < 0,001$ и $p1 < 0,001$). Наоборот, величина $\Delta\sigma_2$ имеет тенденцию к уменьшению по сравнению с контрольной группой недоношенных новорожденных и достоверную тенденцию к увеличению по сравнению с группами детей с ВУП или РДС ($p < 0,001$ и $p1 < 0,001$). При этом, как следует из данных, приведенных в табл. 1, соответствующая данному показателю константа скорости адсорбции высокомолекулярных соединений в поверхностный слой (k_2) больше у новорождённых III группы, чем в контроле. Достоверные отличия k_2 выявлены только между ВУП+РДС и РДС ($p1 < 0,001$). Наконец, значение равновесного поверхностного натяжения (σ_∞) имеет очень слабовыраженную тенденцию к повышению ($p > 0,05$, $p1 > 0,05$) в сравниваемых группах детей.

По сравнению со здоровыми недоношенными новорожденными изменения показателей динамического по-

верхностного натяжения при ВУП+РДС имеют направленность противоположную таковой только при ВУП или РДС (табл. 1). Подобная закономерность прослеживается для ряда показателей. Наиболее очевидна она для величины σ_0 , значение которой по сравнению с контролем выше при ВУП+РДС, тогда как при ВУП или РДС она, наоборот, ниже. Менее выражены подобные тенденции для k_1 и $\Delta\sigma_2$. Значения этих показателей в случае ВУП+РДС ближе к контрольным величинам по сравнению с ВУП или РДС.

Средние значения реологических показателей пуповинной крови недоношенных новорожденных условно-здоровых (контроль) и с дыхательными нарушениями (ВУП, РДС, ВУП+РДС) представлены в таблице 2.

В таблице 2 представлены достоверные различия следующих реологических показателей:

- время релаксации модуля вязкоупругости (τ) между группами ВУП и РДС ($p < 0,01$);
- коэффициент упругости $a1$ ($ua1$) при ВУП и РДС ($p < 0,001$), при ВУП+РДС и РДС ($p1 < 0,01$);
- коэффициент упругости b_1 (ub_1) в группах ВУП и РДС ($p < 0,05$);
- коэффициент вязкости b_2 (nb_2) среди недоношенных новорождённых с ВУП и РДС ($p < 0,05$) и ВУП+РДС и ВУП ($p < 0,05$);
- фазовый угол (ϕ) при ВУП и РДС ($p < 0,001$); ВУП+РДС и ВУП ($p < 0,001$); ВУП+РДС и РДС ($p1 < 0,001$).

В остальных группах обследованных недоношенных новорождённых показатели реологических свойств пуповинной крови недоношенных новорождённых достоверных различий не выявили.

Рассматривая тенденции в изменениях показателей можно отметить: снижение τ в группах по сравнению с контролем: ВУП на 18 с, ВУП+РДС на 12 с и РДС на 4 с. В остальных значениях показателей реологии пуповинной крови о каких-либо тенденциях при ВУП, РДС или ВУП+РДС относительно контроля говорить не прихо-

Таблица 1. Показатели тензиометрии пуповинной крови у недоношенных новорожденных условно-здоровых (контроль) и с дыхательными нарушениями ($M \pm m$)

Показатель	Контроль n=30	ВУП n=90	РДС n=90	ВУП+РДС n=90
σ_0 , мН/м	60,9 ± 3,0	59,3 ± 2,6	59,3 ± 3,2 ($p > 0,05$)	62,5 ± 3,0 ($p < 0,001$) ($p1 < 0,001$)
$\Delta\sigma_1$, мН/м	8,1 ± 2,1	8,3 ± 2,1	8,2 ± 2,2 ($p > 0,05$)	9,6 ± 2,4 ($p > 0,05$) ($p1 < 0,001$)
$k_1 \times 10^2$, c^{-1}	5,7 ± 3,1	7,9 ± 3,0	8,7 ± 3,2 ($p < 0,05$)	6,8 ± 3,0 ($p < 0,001$) ($p1 < 0,001$)
$\Delta\sigma_2$, мН/м	6,4 ± 1,1	4,1 ± 0,89	4,3 ± 0,92 ($p > 0,05$)	5,6 ± 1,0 ($p < 0,001$) ($p1 < 0,001$)
$k_2 \times 10^3$, c^{-1}	2,4 ± 0,74	3,5 ± 0,63	3,1 ± 0,85 ($p < 0,001$)	3,3 ± 0,84 ($p > 0,05$) ($p1 < 0,001$)
σ_∞ , мН/м	46,4 ± 1,4	46,9 ± 1,4	46,7 ± 1,7 ($p > 0,05$)	47,3 ± 1,5 ($p > 0,05$) ($p1 > 0,05$)

Примечание: p – отличие по отношению к ВУП; p1 – отличие по отношению к РДС

Таблица 2. Реологические показатели пуповинной крови недоношенных новорожденных условно-здоровых (контроль) и с дыхательными нарушениями ($M \pm m$)

Показатель	Контроль n=30	ВУП n=90	РДС n=90	ВУП+РДС n=90
$E \times 10^3$, Н/м	21,0 ± 8,0	20,1 ± 6,5	19,3 ± 8,7 ($p > 0,05$)	21,2 ± 9,0 ($p > 0,05$) ($p_1 > 0,05$)
τ , с	145 ± 30	127 ± 40	141 ± 52 ($p < 0,01$)	133 ± 44 ($p > 0,05$) ($p_1 > 0,05$)
$ua1 \times 10^3$, Н/м	40,1 ± 12,2	37,2 ± 10,4	43,8 ± 14,4 ($p < 0,001$)	38,0 ± 12,2 ($p > 0,05$) ($p_1 < 0,01$)
$ub1 \times 10^3$, Н/м/лг[с ⁻¹]	16,7 ± 6,4	15,1 ± 5,9	16,7 ± 6,1 ($p < 0,05$)	15,8 ± 7,0 ($p > 0,05$) ($p_1 > 0,05$)
$\eta a2 \times 10^3$, Н/м	14,3 ± 3,1	15,1 ± 3,8	14,1 ± 3,7 ($p > 0,05$)	14,3 ± 4,1 ($p > 0,05$) ($p_1 > 0,05$)
$\eta b2$, $\times 10^3$, Н/м/лг[с ⁻¹]	2,2 ± 1,7	3,0 ± 1,7	2,4 ± 1,9 ($p < 0,05$)	2,3 ± 2,0 ($p < 0,05$) ($p_1 > 0,05$)
φ , ° (0,16 Гц)	19,6 ± 1,4	22,1 ± 0,70	17,3 ± 1,0 ($p < 0,001$)	20,6 ± 0,71 ($p < 0,001$) ($p_1 < 0,001$)

Примечание: p – отличие по отношению к ВУП; p1 – отличие по отношению к РДС

дится, поскольку наличие того или иного дыхательного нарушения или их сочетание приводит к незакономерным изменениям средних значений реологических показателей.

Из анализа результатов следует, что значения фазового угла φ при максимальной частоте осцилляции (0,16 Гц) для недоношенных новорожденных с ВУП и РДС отличаются от соответствующей величины, найденной в контрольной группе. При этом в случае ВУП показатель больше на 2,5ε, а в случае РДС – на 2,3ε меньше, чем в контроле. Следовательно, модуль вязкоупругости пуповинной крови недоношенных новорожденных с ВУП характеризуется большей вязкостью, а модуль вязкоупругости пуповинной крови недоношенных новорожденных с РДС – большей упругостью пуповинной крови по сравнению с контрольной группой. В связи с этим исследования реологического поведения пуповинной крови на 1-е сутки жизни, в частности, фазового угла, могут использоваться для дифференциальной диагностики заболеваний недоношенных новорожденных.

Кроме того, значения фазового угла при ВУП+РДС наиболее близки к таковым в контроле: $20,6 \pm 0,71$ и $19,6 \pm 1,4$ соответственно. Следовательно, как при сочетании дыхательных нарушений (ВУП+РДС) у недоношенных новорожденных физико-химические свойства пуповинной крови изменяются таким образом, что изменения, вызванные только ВУП или только РДС, практически «компенсируют» друг друга.

Заключение

У недоношенных новорожденных условно-здоровых и с дыхательными нарушениями впервые определены показатели динамического поверхностного натяжения и вязкоупругости (модуль вязкоэластичности, показатели, определяющие его упругую и вязкую составляющую, его время релаксации и фазовый угол) пуповинной крови. Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных величин в ранней и дифференциальной диагностике у недоношенных новорожденных с ВУП, РДС и ВУП+РДС.

Литература

1. Шайтор В.М., Панова Л.Д. Неотложная неонатология: краткое руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР – Медиа - 2018. - 320 с.
2. Дегтярева М.В., Горбунова А.В., Мазаев А.П., Ерохина А.В. Рентгенодиагностика заболеваний легких у новорожденных детей. – М.: Логосфера, 2017. – 200 с.
3. Казаков В.Н. Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике / [под ред. В.Н. Казакова, А.Ф. Возианова]. – Донецк, 2000. – 180 с.
4. Модельный расчёт динамического поверхностного натяжения водных растворов некоторых белков и биологических жидкостей / И.Г. Герасимов, В.Б. Файнерман, И.А.Зайцев [и др.] // Журнал физической химии. – 2003. – Т. 77, № 4. – С. 748 – 752.
5. Kasakov V. N. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids / V. N. Kasakov, E. L. Barcalova, L. A. Levchenko, T. M. Klimenko, V. B. Fainerman, R. Miller // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. –2011. – Vol. 391. – P. 190 – 194.
6. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов – Донецк, 2006. – 214 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов / Е.В. Гублер – М.: Медицина, 1987. – 294 с.

Авторы

Левченко Людмила
Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им.
академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова
ORCID: 0000-0003-0172-0520
E-mail: levchenko.doctor@gmail.com

Скосарева Галина
Александровна

заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»
ORCID: 0000-0001-6253-8808

РАННИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЁР ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»

²МБУЗ «Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко. Россия, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация

До настоящего времени в литературе нет точного обоснованного определения атеросклероза, а, следовательно, нет и его глубокого понимания. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). Такое определение атеросклероза подчёркивает его нозологическую сущность, его очаговый характер. В связи с этим многие авторы интерпретируют его как очаговое хроническое воспалительное заболевание, ещё больше авторов – как системное хроническое неспецифическое сосудистое (аутоиммунное, воспалительное, метаболическое, дегенеративное, мультифакторное и т.д.) заболевание. Ряд авторов называет его не заболеванием (совершенно справедливо), а процессом (патологическим, атеросклеротическим).

Следует подчеркнуть, что в своё время выдающийся учёный, академик И.В. Давыдовский (1969) уже отвергал нозологическую сущность атеросклероза, рассматривая его как биологическое явление. Он считал атеросклероз естественным возрастным процессом, который начинается в детстве и которого не миновать никому.

В настоящее время в литературе довольно часто встречается выражение «атеросклероз начинается с рождения». В названии нашей монографии (2021): «Атеросклероз — дорога жизни от зачатия до старости» постулируется ещё более раннее начало его развития.

Атеросклероз (в нашем понимании) – это генетически запрограммированный, мультифакторный патофизиологический процесс, характеризующийся альтернативным взаимодействием прогрессирующих обменных нарушений в организме, ассоциированных с динамикой адаптационно-компенсаторных реакций, который в финальной стадии своего развития часто манифестирует повреждением артерий эластического и мышечно-эластического типов. Следовательно, атеросклероз – это процесс развития живого организма от зачатия до смерти. При жи-

ни его можно считать переходным (между здоровьем и болезнью), донозологическим процессом, который на разных этапах может осложняться нозологическими состояниями (заболеваниями), ассоциированными с атерогенными нарушениями. Адаптационно-компенсаторные реакции на фоне прогрессирующего патофизиологического процесса свидетельствуют о хроническом стрессовом состоянии.

По мнению В.М. Дильмана (1986), хронический стресс формирует типичную болезнь старения – атеросклероз. Он считал, что механизмы развития хронического стресса, атеросклероза и старения – одна и та же категория явлений, представляющих процессы адаптации.

В связи с тем, что атеросклероз – общебиологическое явление, его развитие может начинаться ещё до рождения человека, в перинатальном периоде. В основном это связано с отягощённым течением беременности, сопровождающейся изменением внутриматочной среды, развитием гипоксии плода, дефицитом нутриентов, напряжением адаптационных механизмов. Эти патологические сдвиги у плода вызывают нарушение экспрессии генома, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатно-адреналовой систем. В условиях стресса включаются механизмы «стратегии выживания», направленные на сохранение жизни любой ценой: либо путём стимуляции преждевременных родов (досрочного рождения), либо путём задержки (замедления) внутриутробного развития (ЗВУР) плода, что является причиной рождения детей недоношенными и/или с ЗВУР.

В перинатальном периоде у плода с ЗВУР осуществляется перепрограммирование регуляторных систем (вегетативной, эндокринной, иммунной и др.). Благодаря этому обеспечивается развитие стойких структурных и функциональных изменений в его организме, что направлено на его выживание в условиях внутриутробного существования. В результате фетального программирования, ассоциированного с хроническим стрессом, с помощью изменений в эпигенетическом коде модулируется фенотип плода,

что обеспечивает после рождения его приспособление к неблагоприятным факторам окружающей среды, предрасположенность к развитию определённых будущих заболеваний в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Роль хронической стрессовой реакции у плода заключается в основном в энергетическом обеспечении адаптивных реакций. При этом обмен веществ переключается с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции. Отмеченные эндокринные сдвиги, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция являются свидетельством развивающихся атероген-

ных нарушений. Это может рассматриваться как «предварительная стадия атеросклероза».

Заключение

В представленном обзоре (в основном наших) работ, посвящённых развитию ранних атерогенных нарушений в перинатальном периоде, декларируется представление о патогенезе атерогенных нарушений у плода, ассоциированных с хроническим стрессом. Эти сведения необходимы для предикции и превенции атерогенных нарушений у детей, а также для грамотной организации их диспансерного наблюдения.

Авторы

*Неудахин Евгений
Васильевич*

д.м.н., главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», заслуженный врач РФ, почетный работник Российской детской клинической больницы, почетный профессор Тверской медицинской академии,
ORCID: 0000-0002-9124-1306,
e-mail: pediatr_ev@mail.ru

*Деревцов Виталий
Викторович*

д.м.н., врач высшей квалификационной категории МБУЗ «Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко»,
ORCID: 0000-0002-8819-7033,
e-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИАРИ В СОЧЕТАНИИ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»³ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» 38

Введение

Мальформация Арнольда-Киари (МАК, Chiari Malformations) является тяжёлым пороком развития центральной нервной системы (ЦНС). Представляет собой врождённую патологию развития ромбовидного мозга, которая проявляется в виде несоответствия размеров задней черепной ямки и мозговых структур, находящихся в этой области [1]. В результате происходит их ущемление и нарушение ликвородинамики [2]. Это состояние относится к врожденным порокам развития, но не всегда проявляется с первых дней жизни. Иногда первые симптомы развиваются после 40 лет [3].

Врожденный порок развития Арнольда — Киари впервые был описан в 1883 году шотландским анатомом Джоном Клеландом (J. Cleland) [4]. Аномалия обусловлена каудальным смещением и грыжевым выпячиванием мозжечковых структур в цервикальный канал. Порок относится к группе врожденных дисрафических расстройств, сочетающихся с гидроцефалией и spina bifida [5]. В основе дефекта лежит срастание закладки спинного мозга в нижнем своём отделе с задней стенкой позвоночного канала. В результате и в процессе роста плода не происходит подтягивание спинного мозга вверх. Продолговатый мозг и мозжечок втягиваются через большое затылочное отверстие в позвоночный канал. МАК встречается с частотой от 3,2 до 8,4 случаев на 100 000 населения. Женщины болеют приблизительно в 1,3 раза чаще, чем мужчины [6]. В настоящее время на основании морфологических характеристик выделяют 4 основных типа МАК [7, 8]. Основой современной диагностики аномалии Киари является МРТ-исследование [9].

Цель

Представить клинический случай ребенка с аномалией Арнольда — Киари и провести систематизированную оценку всех возникших осложнений.

Клинический случай

Ребенок К., от матери 33 лет, с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом (функциональная

киста яичников, 3беременность). Настоящая 3-я беременность: 1 триместр — анемия, на I скрининге выявлена Spina bifida, 2 триместр — II скрининг - мальформация Арнольда-Киари, 3 триместр — ВПР ЦНС плода. В 36 недель посев из ц/к - Streptococcus Agalactiae. Роды 2-е своевременные оперативные (смешанно-ягодичное предлежание плода). Путем операции кесарева сечения извлечена за паховый сгиб живая доношенная девочка. Вес при рождении — 3450 грамм, рост — 47 см, окружность головы — 42 см, окружность груди — 35 см, оценка по шкале Апгар — 3,5 бб. ЧСС — менее 100 уд. в мин. (~ 80 уд. в мин), без дыхания, с атонией, арефлексией. При осмотре на первый план выступают врожденные пороки ЦНС: Spina bifida (6 x 5 см, грудного и поясничного отдела позвоночника). Ребенок интубирован, на дефект позвоночника наложена асептическая повязка. В ОРИТ ИВЛ продолжалась в триггерном режиме. Большой родничок — 3,0 x 3,0 см выполнен, малый родничок — 4,0 x 4,0. Швы — расхождение по сагитальному шву на 15 мм, по венечному шву — на 5 мм, по лямбдовидному — на 25 мм. Стигмы и МВПР: ВПР ЦНС — мальформация Арнольда — Киари, вентрикуломегалия (гидроцефалия), Spina bifida, патологическая установка стоп. Мелкоточечная сыпь на бледно-розовом фоне, выраженные признаки респираторных расстройств, живот выполнен, пальпация затруднена.

Ребенок был переведен в отделение реанимации новорожденных. При первичном осмотре состояние ребёнка оценивалось как очень тяжёлое, нестабильное. Мышечная дистония, поза с приведенными нижними конечностями, снижение рефлексов, большая окружность головы (42 см), гидроцефальной формы, большой родничок — 3,0 x 3,0 см, малый родничок — 5 x 5 см, швы не сомкнуты. В грудном и поясничном отделе Spina bifida размерами 6 x 5 см, дефект прикрыт тонким слоем кожи, с выраженной ликвореей. На дефекте асептическая прозрачная повязка. Микроциркуляторные нарушения выражены, симптом бледного пятна — 4 секунд. Дыхание аппаратное, режим триггерный. Выслушиваются единичные сухие и проводные хрипы. Показатели пульсоксиметрии лабильны,

от 82-90%. Признаки геморрагического синдрома: геморрагическое гемолизированное отделяемое по желудочному зонду. Печень увеличена: от края реберной дуги +3 см. По данным нейросонографии — венгерулодилатация боковых желудочков, смещение структур задней черепной ямки каудально, порок развития головного мозга — синдром Арнольда — Киари, обнаружены признаки аплазии мозолистого тела.

На рентгенограмме, выполненной в первый день жизни, признаки пневмонии. При УЗИ органов брюшной полости — свободная жидкость в брюшной полости, повышенное газонаполнение, увеличение размеров печени. По ЭХО-КГ функционирующие фетальные коммуникации: открытое овальное окно, открытый артериальный проток, небольшое увеличение и утолщение правого желудочка, утолщение створок трикуспидального клапана, наличие перикардального выпота. В последующем исследовании — аневризма в межпредсердной перегородке, признаки легочной гипертензии, что связано с нарастанием признаков внутриутробной пневмонии. Проведенные КТ-исследования подтвердили наличие двухсторонней полисегментарной пневмонии, Spina bifida, МПР костей грудной клетки и позвоночника, декомпенсированной окклюзионной гидроцефалии, ВЖК IV степени, крупных паренхиматозных, оболочечных кровоизлияний левой затылочной и теменной областей. Проведенная респираторная поддержка в триггерных режимах была непродуктивной, ребенка нуждался в высокочастотной осцилляционной вентиляции. Проводилась корректная анальгезирующая и седативная терапия. Коррекция антибактериальной терапии по чувствительности выявленной флоры в соответствующих дозах. Серьезные гемодинамические нарушения требовали титрования кардио- и ангиотоников. Одновременно осуществлялось грамотное ведение легочной гипертензии. Диагностические мероприятия, обоснованные и своевременные, определяли правильное и корректное лечение. Применены инфузионная терапия и парентеральное питание. Организована адекватная антигеморрагическая терапия. С целью гемокоагуляции проводилось введение одогруппной свежзамороженной плазмы, коррекция анемии соответствующей эритроцитарной массой. Все выполненные процедуры протекали без осложнений.

За все время наблюдения состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, нестабильным. На фоне проводимого лечения нарастали развертывание септического процесса, прогрессирование ДН с переводом на ВЧИВЛ, высокая легочная гипертензия, прогрессирование гемодинамических нарушений, несмотря на ангиотоническую терапию

(с подключением адреналина), дисфункции всех органов и систем, декомпенсации основных клинико-лабораторных показателей несмотря на проводимую интенсивную посиндромную терапию.

В результате на фоне нарастания нарушений гемодинамики в виде брадикардии, артериальной гипотензии развилась асистолия, клиническая смерть.

Обсуждение

Смерть доношенного ребенка у матери с ОАГА при сроке беременности 38 недель, с множественными пороками развития ЦНС: с врожденной патологией краниовертебральной зоны — синдромом Арнольда — Киари, гидроцефалией, менингомиелоцеле, с пороками развития костей черепа и позвоночника, почек, гипоксически-геморрагическим поражением головного мозга (ВЖК IV степени, кровоизлияния в левой затылочной и теменной областях), наступила в результате прогрессирования тяжелой внутриутробной инфекции, сепсиса, врожденной полисегментарной пневмонии, приводящей к сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности. На фоне проводимой антибактериальной терапии в высоких терапевтических дозах посевы крови, ликвора имеют право быть отрицательными [10], такими же могут быть данные клинического исследования спинномозговой жидкости [11]. Терапию менингита новорожденных, как и сепсиса, проводят в менингеальных дозах, что и было проведено. Смерть ребенка, была непредотвратимой. Лечение было проведено по показаниям и своевременно.

Заключение

Аномалия Арнольда — Киари является достаточно опасной и непредсказуемой врожденной патологией нервной системы. Представленный клинический случай демонстрирует сложности в выборе тактики ведения новорожденных с тяжелыми аномалиями развития, включая врожденный синдром Киари. Вышеописанные осложнения подтверждают необходимость тщательной внутриутробной диагностики и четкой дифференцировки патологий краниовертебральной области. В постнатальный период единственным методом коррекции такого порока развития остается ранняя хирургическая коррекция, что позволяет в дальнейшем минимизировать последствия тяжелой инвалидности и предотвратить летальный исход. Тяжелое течение внутриутробной инфекции, приводящее к полиорганной недостаточности, отягощает течение заболевания, затрудняет хирургическую коррекцию существующих пороков развития и часто является причиной летального исхода.

Литература

1. Встречаемость аномалии Арнольда–Киари в практике невролога / Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 18-22. – DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-18-22.
2. Somoza-Cano FJ, Al Armashi AR, Hammad F, Patell K, Ravakhah K. Arnold-Chiari Malformation and Scoliosis: A Chronic Lung Collapse Mimicking Sepsis. *Cureus*. 2021 May 28;13(5):e15292. DOI: 10.7759/cureus.15292.
3. Захарова, Е. С. Синдром (аномалия) Арнольда - Киари как проявление врожденного заболевания в практике врача-педиатра (клинический случай) / Е. С. Захарова, А. В. Воробьева // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2019. – № 3. – С. 34-39. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16387.
4. Carmel PW, Markesbery WR. Early descriptions of the Arnold-Chiari malformation. The contribution of John Cleland. *J Neurosurg*. 1972 Nov;37(5):543-7. DOI: 10.3171/jns.1972.37.5.0543.
5. Pearce JM. Arnold chiari, or «Cruveilhiercleland Chiari» malformation. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2000 Jan;68(1):13. DOI: 10.1136/jnnp.68.1.13.
6. Bhimani AD, Esfahani DR, Denyer S, Chiu RG, Rosenberg D, Barks AL, Arnone GD, Mehta AI. Adult Chiari I Malformations: An Analysis of Surgical Risk Factors and Complications Using an International Database. *WorldNeurosurg*. 2018 Jul;115:e490-e500. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.077.
7. Ravnik J, Љmigoc T, Hribernik B. Various manifestation of Chiari I malformation in children and improvement after surgery. *J IntegrNeurosci*. 2022 May 30;21(4):100. doi: 10.31083/j.jin2104100.
8. Cools MJ, Wellons JC 3rd, Iskandar BJ. The Nomenclature of Chiari Malformations. *NeurosurgClin N Am*. 2023 Jan;34(1):1-7. DOI: 10.1016/j.nec.2022.08.003.
9. Hidalgo JA, Tork CA, Varacallo M. Arnold Chiari Malformation. 2022 Sep 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
10. Turk ML, Schmidt K, McGrath ML. Diagnosis, Management, and Return to Sport of a 16-Year-Old Patient With a Chiari I Malformation: A Case Report and Literature Review. *J AthlTrain*. 2022 Feb 1;57(2):177-183. DOI: 10.4085/1062-6050-0001.21.
11. Lou Y, Yang J, Gu H et al. A Clinical Study on the Treatment of Recurrent Chiari (Type I) Malformation with Syringomyelia Based on the Dynamics of Cerebrospinal Fluid. *BiomedResInt*. 2022 Oct13;2022:9770323. DOI: 10.1155/2022/9770323.

Авторы

Саркисян Егине Альбертовна	кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. Академика В.А. Таболина ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация; тел.: +79250702357; e-mail: heghinesarg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7305-9036
Смолянникова Анастасия Борисовна	студентка 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Российская Федерация; тел.: +7(915)-037-72-79; e-mail: anas24smol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8342-405X
Ворона Любовь Дмитриевна	к.м.н, ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ; неонатолог, педиатр, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: +79153155921; e-mail: ldvorona@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0336-5761
Левченко Людмила Анатольевна	д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ; тел.: +79850586344; e-mail: levchenko.doctor@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0172-0520

Саркисян Е.А.^{1,2}, Журавлева И.В.¹, Макарова Л.М.^{1,2}, Волкова А. И.¹, Шинкаренко Л.Д.¹, Михайлова Е.А.¹, Потапова И.В.¹, Ворона Л.Д.^{1,2}

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ВТОРОГО ЭТАПА ВЫХАЖИВАНИЯ

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского

Россия 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29

³«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38

Резюме

Поздние недоношенные- дети, рожденные при сроке беременности 340/7 — 366/7 недель. Они представляют самую крупную подгруппу недоношенных детей и имеют высокие риски неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов. Цель исследования — определить структуру заболеваемости и особенности ведения поздних недоношенных в условиях второго этапа выхаживания. Проведен ретроспективный анализ историй развития 176 поздних недоношенных. Для них характерна в основном сочетанная патология, отражающая степень незрелости, свойственную данному гестационному возрасту. Среди основных заболеваний преобладали: респираторные расстройства, неонатальная гипербилирубинемия, поражения центральной нервной системы, инфекции. Ранние лечебно-профилактические мероприятия и мультидисциплинарный подход к ведению — залог нормального роста и развития поздних недоношенных.

Ключевые слова: поздние недоношенные, заболеваемость, дыхательные расстройства, выхаживание, исходы.

Abstract

Late preterm- children born at the gestation period of 340/7 — 366/7 weeks. They represent the largest subgroup of premature infants and have high risks of adverse short- and long-term outcomes. The aim of the study is to determine the structure of morbidity and the features of the introduction of late prematurity in the conditions of the second stage of nursing. A retrospective analysis of the development histories of 176 late premature babies was carried out. PN is characterized mainly by a combined pathology reflecting the degree of immaturity characteristic of this gestational age. Among the main diseases prevailed: respiratory disorders, neonatal hyperbilirubinemia, lesions of the central nervous system, infections. Early therapeutic and preventive measures and a multidisciplinary approach to management are the key to the normal growth and development of late premature babies.

Keywords: late preterm, morbidity, respiratory disorders, nursing, outcomes.

Введение

Поздние недоношенные (ПН, latepreterm) — дети, рожденные при сроке беременности от 340/7 — 366/7 недель [1]. Внешне напоминают здоровых доношенных детей, но незрелость и особенности периода адаптации подвергают их повышенному риску неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов [2]. Сравнительно высокий уровень заболеваемости ПН определяет задержку первичной выписки и высокую частоту повторных госпитализаций [2-7]. Ежегодно 70-80% всех преждевременных родов происходит на сроке 340/7 — 366/7 недель [1-5, 7, 8]. Хотя ПН составляют самую крупную подгруппу недоношенных детей, в отечественной литературе существует

мало данных о структуре их заболеваемости и особенностях ведения в условиях второго этапа выхаживания.

Цель

Определить структуру заболеваемости и особенности ведения поздних недоношенных новорожденных в условиях второго этапа выхаживания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй развития 176 поздних недоношенных новорожденных, получивших лечение в условиях отделения второго этапа выхаживания ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» за период 2020-2022 г.г. Критерием включения ребенка в исследование являлся гестационный

возраст (ГВ) 34 0/7–36 6/7 недель. Проведен анализ анamnестических данных матерей, течения беременности и родов, а также особенностей неонатального периода и структуры заболеваемости ПН.

Результаты

Возраст матерей $27,6 \pm 1,4$ года. У 108 матерей (61,4%) отягощен соматический анамнез. В экстрагенитальной патологии преобладали: заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения свертываемости крови, инфекции мочевой системы, нарушения функции щитовидной железы. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 154 матерей (88%). Среди причин преждевременных родов: у 32 (18,2%) истмико-цервикальная недостаточность, у 42 (23,9%) воспалительные заболевания придатков, которые в том числе являлись причиной первичного бесплодия у 22 (12,5%), преэклампсия у 56 (31,8%). Дети рождались в основном оперативным путем — 113 (64,2%). Основная причина преждевременного родоразрешения — гипоксия плода на фоне фето-плацентарной недостаточности — 154 (87,5%).

Средний гестационный возраст — $35,4 \pm 0,23$ недель. Средняя масса тела при рождении — $2,003 \pm 74,5$ гр (1780–2450 гр). Маловесными к сроку гестации были 31 (17,6%). От многоплодной беременности родились 42 (23,8%). Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте — $6,3 \pm 0,2$ бб. Антенатальную профилактику стероидами получили 102 ребенка (58%). Респираторная патология отмечалась у 118 (67%) детей. Средняя оценка дыхательных расстройств по шкале Сильвермана — $3,6 \pm 0,6$ бб. Основные причины респираторного дистресса в представленной выборке: внутриутробная пневмония у 91 (51,7%), респираторный дистресс-синдром недоношенных (РДСН) у 27 (15,3%), транзиторное тахипноэ новорожденного (ТТН) у 5 (2,8%). Респираторная терапия включала в основном ранний назальный СРАР (Continuous Positive Airway Pressure — спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха). Только у 7 (4%) проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), у 12 (6,8%) проводилась инвазивная ИВЛ с ранним переходом на назальный СРАР. Эндотрахеальное введение сурфактанта (Куросурфа) проведено всем детям, находившимся на инвазивной ИВЛ, и 2 детям на неинвазивной ИВЛ. Все 19 детей (10,7%), которым потребовалась ИВЛ, поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Длительность пребывания в отделении реанимации и второго этапа выхаживания — $2,3 \pm 0,3$ суток. Остальные дети с респираторными расстройствами — 99 (56,3%) поступали в отделение второго этапа выхаживания в среднем состоянии с признаками дыхательной недостаточности 0–1 степени, без потребности в проведении кислородотерапии. У всех детей с ТТН при поступлении в отделение второго этапа выхаживания дыхательная недостаточность отсутствовала. В патологии новорожденных у всех исследуемых детей отмечались признаки инфекционного токсикоза и синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС). По данным нейровизуализации у всех

выявлена морфофункциональная незрелость мозговой ткани. У 134 (76,1%) детей выявлены гипоксические и ишемические поражения ЦНС 1–2 ст., у 14 (8,0%) — внутрижелудочковое кровоизлияние 1–2 ст. Всем новорожденным проведено исследование на TORCH-инфекции. У 8 (4,5%) выявлена врожденная цитомегаловирусная инфекция, среди них у двойни (1-й ребенок с субклинической, 2-й ребенок с манифестной формой). Некротизирующий энтероколит (НЭК) развился у 18 детей (10,2%), из них: НЭК Ia — у 12 (66%), Ib — у 3 (16,6%), IIa — у 2 (11,1%). Непрямая гипербилирубинемия отмечена у 126 (71,5%) детей. Методом кардиологического скрининга выявлены функционирующие фетальные коммуникации у всех детей: открытое овальное окно (ООО) у всех, открытый артериальный проток (ОАП) у 37, причем гемодинамически значимый ОАП — у 2 (1,1%).

Средняя длительность госпитализации составила $14,6 \pm 0,7$ дня. Детям с признаками инфекционного процесса проводилась антибактериальная терапия в соответствии с чувствительностью выделенной флоры. Стандартные иммуноглобулины введены детям с тромбоцитопенией, инфекцией мочевыводящих путей (гипогаммаглобулинемия). Детям с ЦМ-вирусной инфекцией введен специфический иммуноглобулин (Неоцитотект). В инфузионной терапии нуждались только 35 (19,8%) новорожденных. 15 детям с непрямой гипербилирубинемией (8,5%) проводилась фототерапия. С целью профилактики и лечения анемии 18 (10,2%) детям из данной группы назначен рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин). При выписке анемия развилась у 22 (12,5%) и имела в основном железодефицитный и алиментарный генез. Профилактика геморрагического синдрома проводилась всем детям, поступившим в отделение второго этапа выхаживания новорожденных.

Все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. При выписке на исключительно грудном вскармливании были 65 (36,9%), смешанном — 98 (55,7%), искусственном — 16 (7,4%).

Обсуждение

Дети, включенные в данное исследование, чаще рождались путем оперативного родоразрешения. Большинство матерей имели отягощенные соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Воспалительные заболевания придатков одновременно являлись и причиной первичного бесплодия и материнским фактором недонашивания. Гипоксия плода на фоне фетоплацентарной недостаточности являлась основной причиной преждевременного родоразрешения. Перечисленные данные в целом соответствуют литературным [2, 4–8]. Несмотря на удовлетворительные оценки по шкале Апгар и чаще средние показатели массы тела при рождении, ПН имели достаточно высокий уровень заболеваемости. Результаты нашего исследования, как и последние международные данные показывают, что ПН детям в основном присуща сочетанная патология, отражающая степень незрелости, свойственную данному гестационному возрасту [2, 4,

6, 7]. Среди основных заболеваний в данной когорте преобладали: респираторные расстройства, неонатальная гипербилирубинемия, поражения ЦНС, течение инфекционного процесса (в т.ч. реализация внутриутробной инфекции). Выявленная структура заболеваемости ПН детей, находящихся на лечении в условиях второго этапа выхаживания в целом, не отличается от существующих литературных данных [2-7]. Большинство литературных данных сводятся к преобладанию транзиторного тахипноэ и респираторного дистресс-синдрома в структуре дыхательных нарушений у ПН [2, 4, 9-11]. В отличие от мировой статистики мы отметили высокий процент внутриутробной пневмонии. Вероятно, выявленные различия были связаны с тем, что больше половины детей получили антенатальную профилактику стероидами, остальные же развивали пневмонию в исходе перечисленных заболеваний. Потребность в активной респираторной поддержке на втором этапе выхаживания среди ПН по нашим данным невысокая, большинство детей не требовало дополнительной дотации кислорода. В исследуемой группе детей отмечалась сравнительно низкая частота неонатальной желтухи, требующая проведения фототерапии. Несоответствие с литературными данными скорее связано с переводом этих детей в отделение патологии не ранее 4 суток жизни [2-5, 12]. По мнению отечественных и зарубежных авторов, поражения ЦНС у ПН в основном имеют гипоксический характер [2, 4, 6, 12, 14]. Наши результаты не противоречат этому. Наряду с гипоксическими изменениями, по данным нейросонографии у всех детей отмечена морфофункциональная незрелость головного мозга. Высокая уязвимость созревающего головного мозга к патологическим воздействиям определяет большую частоту нарушений нервно-психического развития среди ПН

(в том числе поведенческих и моторных расстройств, дефицита внимания и синдрома гиперактивности, низких показателей успеваемости) [13, 14]. Менее половины детей при выписке находилось на исключительно грудном вскармливании – это соответствует литературным данным и является одной из самых распространенных проблем ПН [15]. Течение инфекционного процесса той или иной степени выраженности отмечалось у всех детей. НЭК среди ПН выявлялся в сравнительно небольшом проценте случаев, чаще легкой степени тяжести, в основном у получающих искусственное вскармливание. Открытые фетальные коммуникации (ООО, ОАП), выявленные у всех детей не являлись гемодинамически-значимыми. При условии комплексного мониторинга состояния и мультидисциплинарного подхода к ведению ПН продолжительность госпитализации сравнительно невысокая, ближайшие исходы удовлетворительные.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует необходимость совершенствования подходов к выхаживанию ПН, которые имеют сравнительно высокую заболеваемость. Высокая частота респираторных расстройств у ПН требует пересмотра вопросов целесообразности антенатальной профилактики. Своевременная борьба с гипоксией и правильная организация катамнеза позволят избежать неблагоприятных неврологических исходов. Учитывая сочетание патологии у ПН, следует придерживаться мультидисциплинарного подхода в их ведении. Ранние лечебно-профилактические мероприятия, направленные на наиболее частые заболевания, уменьшают длительность и частоту госпитализаций, а также являются залогом нормального роста и развития ПН.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Контактная информация

Для корреспонденции:

Саркисян Егине Альбертовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: +79250702357
E-mail: heghinesarg@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7305-9036

Conflict of interest

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

For correspondence:

Heghine A. Sarkisyan MD, PhD, Associate professor, Academician V.A. Tabolin
Department of Hospital Paediatrics, Paediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: +79250702357
E-mail: heghinesarg@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7305-9036

Литература

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1207-14. DOI: 10.1542/peds.2006-0018.
2. Williams JE, Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. *Crit Care NursClin North Am*. 2018 Dec;30(4):431-443. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.07.001.
3. Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения. *Доктор.Ру*. 2019; 9(164): 19–24. DOI:10.31550/1727-2378-2019-164-9-19-24
4. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксеп А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(1):131-140. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140
5. Bulut C, Gursoy T, Ovali F. Short-term outcomes and mortality of late preterm infants. *Balkan MedJ*.2016;33(2):198–203. DOI:10.5152/balkanmedj.2016.16721.10.1097/MPG.0000000000002397
6. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaai SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;34(16):2717-2730.
7. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670796.
8. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatr-Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):387-402.
9. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.008
10. Тимофеева Л.А., Куртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Каранетян А.О. и др. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 4: 94–101
11. Correia C, Rocha G, Flor-de-Lima F, Guimardes H. Respiratory morbidity in late preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2018 Aug;70(4):345-354. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04580-1.
12. Debillon T, Tourneux P, Guellec I, Jarreau PH, Flamant C. Respiratory distress management in moderate and late preterm infants: The NEOBS Study. *Arch Pediatr*. 2021 Jul;28(5):392-397. DOI: 10.1016/j.arcped.2021.03.010.
13. Bruschetti M, Hassan KO, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews. *CochraneDatabase Syst Rev*. 2022 Feb 24;2(2):CD013563. DOI: 10.1002/14651858.CD013563.pub2.
14. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *ClinPerinatol*. 2013 Dec;40(4):679-88. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.007.
15. Volpe JJ. Commentary - The late preterm infant: Vulnerable cerebral cortex and large burden of disability. *J NeonatalPerinatalMed*. 2022;15(1):1-5. DOI: 10.3233/NPM-210803.
16. Яхьева-Онихимовская Д.А., Сенькевич О.А., Широкова А.С., Галаян О.И. Роль нейроспецифических белков в диагностике неврологической патологии у дошкольников, родившихся на 34–37 неделях гестации. *Вопросы практической педиатрии*. 2017; 12(4): 49–53. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-49-53.
17. Keir A, Rumbold A, Collins CT, McPhee AJ, Varghese J, Morris S, Sullivan TR, Leemaqz S, Middleton P, Makrides M, Best KP. Breastfeeding outcomes in late preterm infants: A multi-centre prospective cohort study. *PLoSOne*. 2022 Aug 15;17(8):e0272583. DOI: 10.1371/journal.pone.0272583.

Авторы

<i>Саркисян Егине Альбертовна</i>	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +79250702357; e-mail: heghinesarg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7305-9036
<i>Журавлева Ирина Витальевна</i>	клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +79998664983; e-mail: ira.sindyankina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3091-6170
<i>Макарова Людмила Михайловна</i>	заведующая 8 инфекционным отделением (для новорожденных) Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: +79250605013
<i>Волкова Анастасия Игоревна</i>	студентка 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова тел.: +79017179686; e-mail: kurochkinana@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6178-672X

<i>Шинкаренко Евгения Алексеевна</i>	студентка 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +79851116907; e-mail: eugeniashinkarenko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5799-6011
<i>Михайлова Елена Андреевна</i>	студентка 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +79166312863; e-mail: iamikhailovaelena@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0165-5095
<i>Потапова Ирина Витальевна</i>	студентка 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +79775110713; e-mail: inna_potapova99@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3536-5491
<i>Ворона Любовь Дмитриевна</i>	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н., врач - неонатолог, педиатр, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр- специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Россий- ского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; тел.: 89153155921; e-mail: ldvorona@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0336-5761

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского

³«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»

Введение

Термин «Поздние недоношенные» (ПН, late preterm) используется для обозначения детей, рожденных на сроке гестации от 340/7 до 366/7 недель с 2005 года [1]. Эти дети пропускают критический период внутриутробного развития. Ограниченные компенсаторные реакции затрудняют период ранней неонатальной адаптации [2]. Уровни заболеваемости и смертности в группе ПН значительно выше, чем у доношенных детей [2-4]. В структуре заболеваемости преобладают: асфиксия при рождении, нарушения процесса питания, гипогликемия, гипотермия, желтуха, респираторные расстройства, повышенная частота инфекционных заболеваний, неврологические отклонения [1-5]. Частота повторной госпитализации ПН от 1,5 до 3 раз выше, чем у доношенных детей. Наиболее частыми причинами этому являются: неонатальная желтуха, проблемы с кормлением, респираторные инфекции [3-5]. Ежегодное количество родов на поздних сроках гестации составляет от 70 до 80% всех преждевременных родов и имеет тенденцию к увеличению. Это во многом связано с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением детородного возраста [2-4].

Цель

Освещение наиболее частых патологий и современных подходов к ведению ПН.

Проблемы питания являются одной из наиболее частых причин задержки первичной выписки и повторных госпитализаций ПН [4, 6, 8]. Незрелость навыков сосания (снижение оротомоторного тонуса и сосательного рефлекса, незрелая координация сосание — глотание — дыхание), общее угнетение и высокая заболеваемость создают трудности в процессе кормления [4, 6-9]. Показатели начала и продолжительности грудного вскармливания у ПН ниже, чем у доношенных детей [6, 8, 9]. Поддержка грудного вскармливания — приоритетная задача организации питания ПН [7-9]. Среди основных мероприятий: раннее начало грудного вскармливания и использование «метода кенгуру», продвижение индивидуальных планов кормления, компенсирующих неэффективное сосание и способствующим

получению достаточного объема молока (зондовое кормление, кормление из чашки, бутылочки, шприца или пальца) [6,7,9]. В зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении и сопутствующих заболеваний, может потребоваться усиление нутритивного обеспечения, включая использование фортификаторов грудного молока, обогащенных смесей, а также парентерального питания [6-8]. ПН детям рекомендована ежедневная дотация витамина D в количестве не менее 400 МЕ/день в течение периода раннего детства, а также профилактический прием препаратов железа от 1 до 3 мг/кг/сут в зависимости от массы тела при рождении по крайней мере до 6 месяцев [8].

Гипогликемия у ПН развивается почти в три раза чаще, чем у доношенных [2, 4, 5]. Этому способствуют малые запасы гликогена, незрелость гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза у ПН. Раннее грудное вскармливание — первая линия лечения и профилактики гипогликемии [6-8]. В период становления лактации многие авторы рекомендуют избегать парентерального введения глюкозы (инфузионной терапии). В качестве стартовой помощи при гипогликемии в течение первых 48 часов после рождения может использоваться букальный гель декстрозы (40%). Данный метод эффективно корригирует отдельные эпизоды гипогликемии, что может оказать благоприятное влияние на неврологические исходы [10]. Для профилактики гипогликемии у детей из групп риска, способных усваивать энтеральное питание, возможно пероральное введение раствора сахарозы [11].

Повышение частоты развития неонатальной гипербилирубинемии у ПН прежде всего связано с высокой продукцией билирубина и незрелостью процессов его захвата, конъюгации и экскреции печенью [2, 4, 5,7]. Предрасполагают также: гестационный возраст 35–36 нед, наличие родовой травмы (кефалогематомы) или кровоизлияний, исключительно грудное вскармливание, полицитемия, макросомия, желтуха в семейном анамнезе (у сибсов), диабет у матери [12]. Терапевтическая тактика зависит от гестационного возраста и может быть определена с помощью специализированных номограмм [13]. Ядерная желтуха у ПН возникает чаще, чем у доношенных детей. Со-

хранение риска развития билирубиновой энцефалопатии после выписки у ПН связано с отсроченным пиком гипербилирубинемии на 5-7 сутки жизни, высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недостаточным питанием [14]. Помимо чрескожного и капиллярного определения уровня билирубина в практику внедряются новые методы амбулаторного и домашнего мониторинга, в частности, оптическая оценка уровней билирубина с помощью камеры смартфона [15].

Замедленные процессы кардио-пульмонарной адаптации и дисфункция натриевых эпителиальных каналов приводит к частому среди ПН возникновению транзиторного тахипноэ (ТТН) [16]. При сравнительно развитой сурфактантной системе риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДСН) у них почти в 3 раза выше, чем у доношенных детей, ввиду количественного дефицита сурфактанта [17]. Тенденция к более легкому течению респираторных расстройств у ПН при пренатальном применении дексаметазона диктует необходимость дальнейшего пересмотра существующих рекомендаций [18,19]. Для лечения респираторных расстройств ПН на современном этапе рекомендуется раннее использование неинвазивных методов респираторной поддержки и малоинвазивных методов введения сурфактанта по показаниям [16,17].

Основополагающие процессы созревания нервной системы у ПН продолжают продолжаться постнатально. Наиболее уязвимой мишенью является созревание коры головного мозга [2-4, 20, 21]. К поражениям головного мозга ПН предрасполагают: малая масса тела при рождении, низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, необходимость в респираторной поддержке [20]. Гипоксия нарушает процессы миелинизации. Аномальное развитие центральной нервной системы определяет сравнительно высокий риск перивентрикулярной лейкомаляции и неврологических отклонений [21]. Это приводит к двигательным и поведенческим расстройствам, повышению риска развития дефицита внимания и синдрома гиперактивности, низким показателям успеваемости в дошкольном и школьном возрасте [2, 4, 22]. Своевременная борьба с гипоксией и правильная организация катамнеза являются основными направлениями для улучшения дальнейшего нейropsychического развития ПН.

Заключение

Рост рождений ПН диктует необходимость оптимизации выхаживания этих детей с целью минимизации осложнений и обеспечения благоприятных исходов их роста и развития.

Авторы

<i>Саркисян Егине Альбертовна</i>	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ, тел.: +79250702357, e-mail: heghinesarg@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7305-9036
<i>Думова Светлана Владимировна</i>	к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ, тел.: +74959369374, e-mail: s-dumova16@mail.ru, ORCID:0000-0002-0762-2086
<i>Журавлева Ирина Витальевна</i>	клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ тел.: +79998664983, e-mail: ira.sindyankina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3091-6170
<i>Чугунова Ольга Леонидовна</i>	д.м.н. профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ, тел.: +79037227570, e-mail: ol_chugunova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1547-0016
<i>Левченко Людмила Анатольевна</i>	д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» РФ, тел.: +79850586344, e-mail: levchenko.doctor@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0172-0520
<i>Ворона Любовь Дмитриевна</i>	ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач - неонатолог, педиатр, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» Ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболкина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, тел.: 89153155921, e-mail: ldvorona@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0336-5761

Литература

1. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, Declercq E. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2): e223-32. DOI: 10.1542/peds.2006-3629.
2. Williams JE, Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018 Dec;30(4):431-443. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.07.001.
3. Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения. *Доктор.Ру*. 2019; 9(164): 19–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-19-24
4. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксен А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (1): 131-140. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140
5. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):387-402. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.008
6. Muelbert M, Harding JE, Bloomfield FH. Nutritional policies for late preterm and early term infants - can we do better? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;24(1):43-47. DOI: 10.1016/j.siny.2018.10.005.
7. Johnson MJ, King C, Boddy B, Craig S, Males J, McEwan T, Tagani S. The nutritional needs of moderate-late preterm infants. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022 Apr 2;83(4):1-9. DOI: 10.12968/hmed.2022.0148.
8. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, Gerasimidis K, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Molgaard C, Moltu SJ, Verduci E, Domelluf M; ESPGHAN Committee on Nutrition. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Aug;69(2):259-270. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002397.
9. Boies EG, Vaucher YE. ABM Clinical Protocol #10: Breastfeeding the Late Preterm (34-36 6/7 Weeks of Gestation) and Early Term Infants (37-38 6/7 Weeks of Gestation), Second Revision 2016. *Breastfeed Med*. 2016 Dec;11:494-500. DOI: 10.1089/bfm.2016.29031.egb.
10. Edwards T, Liu G, Battin M, Harris DL, Hegarty JE, Weston PJ, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 18;3(3):CD011027. DOI: 10.1002/14651858.CD011027.pub3.
11. Surachaidungtavil S, Chanvorachote P, Suksumek N. A Randomized Control Trial of Oral Sucrose Solution for Prevention of Hypoglycemia in High Risk Infants. *In Vivo*. 2020 May-Jun;34(3):1493-1497. DOI: 10.21873/invivo.11935
12. Lavanya KR, Jaiswal A, Reddy P, Murki S. Predictors of significant jaundice in late preterm infants. *Indian Pediatr*. 2012; 49 (9): 717–720. DOI: 10.1007 / s13312-012-0163-9
13. Elhaj YM, Hamad MNM. Neonatal Jaundice. *Saudi Journal of Biomedical Research*. 2020; 5 (3): 37–38. DOI:10.36348/sjbr.2020.v05i03.003.
14. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *Clin Perinatol*. 2013 Dec;40(4):679-88. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.007.
15. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvorak A, Schenk P, van der Hagen EAE, Cobbaert C, Tiribelli C. Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res*. 2021 Aug;90(2):272-276. DOI: 10.1038/s41390-021-01543-1.
16. Correia C, Rocha G, Flor-de-Lima F, Guimarães H. Respiratory morbidity in late preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2018 Aug;70(4):345-354. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04580-1.
17. Debillon T, Tourneux P, Guellec I, Jarreau PH, Flamant C. Respiratory distress management in moderate and late preterm infants: The NEOBS Study. *Arch. Pediatr*. 2021; 28 (5): 392–397.
18. Arimi Y, Zamani N, Shariat M, Dalili H. The effects of betamethasone on clinical outcome of the late preterm neonates born between 34 and 36 weeks of gestation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21 (1): 774. DOI: 10.1186/s12884-021-04246-x DOI:10.1016/j.arcped.2021.03.010
19. WHO ACTION Trials Collaborators. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *EClinicalMedicine*. 2022 Feb 12;44:101285. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101285
20. Smyrni N, Koutsaki M, Petra M, Nikaina E, Gontika M, Strataki H, Davora F, Bouza H, Damianos G, Skouteli H, Mastroyianni S, Dalivigka Z, Dinopoulos A, Tzaki M, Papavasiliou A. Moderately and Late Preterm Infants: Short- and Long-Term Outcomes From a Registry-Based Cohort. *Front Neurol*. 2021 Feb 12;12:628066. DOI: 10.3389/fneur.2021.628066.
21. Volpe JJ. Commentary - The late preterm infant: Vulnerable cerebral cortex and large burden of disability. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(1):1-5. DOI: 10.3233/NPM-210803.
22. Яхьева-Онихимовская Д.А., Сенькевич О.А., Широкова А.С., Галянт О.И. Роль нейроспецифических белков в диагностике неврологической патологии у дошкольников, родившихся на 34–37 неделях гестации. *Вопросы практической педиатрии*. 2017; 12(4): 49–53. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-49-53.

Компания Desan – российский производитель и поставщик дезинфицирующих средств торговой марки Ok Sept и специализированных косметических средств для паллиативных пациентов Ok Sept pro. ООО «ДЕСАН» стремится быть лидером отрасли в разработке, развитии и производстве средств для обеспечения гигиены и инфекционной безопасности персонала и пациентов. Мы ориентированы на потребности клиентов, что позволяет предоставлять им лучшие решения. Desan внедряет технологии, которые становятся ценностью. Экспертные знания, профессионализм, опыт и системный подход сотрудников Desan обеспечивают уверенность и безопасность наших партнеров. Ассортимент продукции Ok Sept pro выпускается с особой заботой, т.к. роль этих средств высока в обеспечении качества жизни паллиативных пациентов. Строгий контроль качества сырья и конечного продукта, соблюдение системы менеджмента качества на производстве, использование инновационных технологий гарантирует эффективность, безопасность и отличные потребительские свойства средств Desan.



Компания **Берлин-Хеми/А.Менарини (Berlin-Chemie/Menarini), Россия**, входит в группу компаний Менарини, которая является лидирующим фармацевтическим объединением Европы **Menarini Group**. Фармацевтическое объединение **Группа компаний Менарини (Menarini Group)** имеет репутацию надежного партнера в разработке новых лекарственных препаратов, высокотехнологичном производстве по стандартам GMP, предоставлении актуальной научной информации. Основные стратегические цели **Группы Менарини (Menarini Group)** – это инновационные исследования в области эндокринологии, неврологии и онкологии, разработка и внедрение в клиническую практику новых молекул и методов лечения. Группа компаний Менарини располагает внушительным набором препаратов, разработанных с использованием собственных возможностей, а также продвигает препараты на основании прочных партнерских отношений с другими фармацевтическими компаниями. На сегодняшний день в России Компанией зарегистрировано более 80 лекарственных препаратов, в том числе два высокоэффективных инновационных антиеметических препарата для поддерживающей терапии онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. www.berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Группа компаний ПИК-ФАРМА – одно из первых инновационных фармацевтических предприятий в России. В её состав входят подразделения по разработке, регистрации, производству, продвижению и реализации современных, эффективных лекарственных препаратов.

Со дня своего основания ПИК-ФАРМА сотрудничает с исследовательскими центрами, осуществляя поддержку перспективных научных разработок в области отечественной биохимии и фармакологии. По результатам исследований компания создаёт и доводит до конечного потребителя высокоэффективные средства лечения и профилактики заболеваний.

Продукция выпускается на собственных производственных мощностях, отвечающих национальным и европейским стандартам качества в сфере фармацевтического производства и GMP. ПИК-ФАРМА – одна из немногих российских компаний, которая выпускает не только готовые лекарственные средства, но и фармацевтические субстанции, что позволяет обеспечивать высокое качество продукции на всех стадиях создания препарата. На сегодняшний день в портфеле компании 20 лекарственных препаратов. Это метаболические, сердечно-сосудистые, ноотропные и другие средства, которые на практике доказали свою эффективность при лечении и профилактике широкого спектра заболеваний. Препараты компании широко известны и рекомендуются к применению ведущими медицинскими специалистами в области педиатрии, неврологии, эндокринологии, кардиологии.



ПИК-Фарма

Roche (Базель, Швейцария) – глобальная инновационная компания в области фармацевтики и диагностики, которая использует передовую науку, чтобы улучшить жизни людей. Roche – один из крупнейших в мире разработчиков и производителей биотехнологических лекарственных препаратов для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных и неврологических заболеваний. Также Roche – один из мировых лидеров в области диагностики in vitro, гистологической диагностики онкологических заболеваний и ведущий производитель средств для самоконтроля сахарного диабета. Синергия фармацевтического и диагностического подразделений позволяет Roche быть ведущей компанией в области персонализированной медицины. На протяжении 13 лет подряд «Рош» признается лидером фармотрасли по устойчивому развитию, согласно индексу Dow Jones. В 2021 году инвестиции компании в исследования и разработки составили 14,8 млрд швейцарских франков. АО «Рош-Москва» представляет в России фармацевтическое подразделение компании. Работая со всеми заинтересованными сторонами, мы стремимся улучшить доступ российских пациентов к инновационным технологиям в лечении заболеваний, объединяя наши сильные стороны в области диагностики и фармацевтики и используя анализ данных из клинической практики. По данным на декабрь 2022 года 23 препарата компании включены в перечень ЖНВЛП. Roche вносит долгосрочный вклад в развитие медицины, науки, общественного здравоохранения и фармацевтической промышленности в России. www.roche.ru





«QUANTUM SATIS»
2023 • TOM VI • №2