

На правах рукописи

ВОЛКОВА

Алина Рамиловна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – педиатрия

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент **Вахитов Хаким Муратович**

Доктор медицинских наук **Кумирова Элла Вячеславовна**

Официальные оппоненты:

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__»_____2023 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__»_____2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗН) центральной нервной системы (ЦНС) занимают ведущее место в структуре детской онкологической заболеваемости и отличаются низким ростом показателей выживаемости по сравнению с другими ЗН (S. U. Kim et al., 2021; Z. Liu et al., 2022). Наиболее часто среди ЗН ЦНС у детей встречается медуллобластома (I. S. Muskens et al., 2020).

Изучение опухолей ЦНС проводится кооперированными группами исследователей из разных стран или регионов одной страны, где функционируют отдельные регистры, систематизирующие сведения о всех выявленных случаях новообразований (НО) ЦНС. В Российской Федерации (РФ) подобная система учета пока не создана, исследования НО ЦНС у детей ограничены форматом научно-квалификационных работ и статей. В положениях «О Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года» и «Национальной стратегии по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период до 2030 года» ведущим направлением обозначено развитие систем учета в сфере здравоохранения в отдельных субъектах.

Первичная диагностика ЗН ЦНС у детей затруднена из-за неспецифичности клинических проявлений, что увеличивает время установления диагноза, ухудшает результаты лечения и требует внедрения новых подходов в первичной диагностике детей с опухолями ЦНС.

Степень разработанности темы

Исследования медико-частотных характеристик НО ЦНС у детей в РФ немногочисленны (О. Г. Желудкова 2000, М. Д. Владовская, 2002, А. Г. Алексеев, 2005 и др.). Теоретической и методологической базой диссертационной работы послужили труды кооперированных групп в США: Defeat Pediatric Brain Tumors Research Collaborative (Dr. Roger Packer), Консорциума по эпидемиологии опухолей головного мозга (Helle Broholm, M.D., Kim Johnson), проектов Института педиатрических опухолей головного мозга Дьюка и Центрального регистра опухолей головного мозга США (Quinn Ostrom).

Опубликованных работ по результатам анализа длительности предиагностического периода (ПП) при опухолях ЦНС в РФ до настоящего времени не было. А. Manouana (2022) продемонстрировала «красные флаги», требующие назначения магнитно-резонансной томографии (МРТ) для исключения НО ЦНС при головных болях у детей, I. Qaddoumi (2019), T. Yousif (2020), U. R. Maaz (2021), D. Stanic (2021), A. Jovanovic (2023) изучили длительность и клинические особенности ПП при злокачественных и

доброкачественных НО ЦНС. N. U. Gerber (2012) не выявил влияния длительности ПП на прогноз при медуллобластомах.

M. S. Bobola (2011) с соавторами выявили обратную связь активности *Arp1* с ответом на лучевую терапию при эпендимомах и медуллобластомах. Н. С. Дырхеева (2016) описала свойства гена *Arp1*, его роль в репарации ДНК и других процессах жизнедеятельности клетки.

Цель диссертационной работы

Повышение эффективности системы раннего выявления и мониторинга детей с опухолями центральной нервной системы на основе анализа их медико-частотных, клиничко-катамнестических и молекулярно-биологических характеристик.

Задачи исследования

1. Изучить медико-частотные, топографические, гистологические, генетические особенности доброкачественных и злокачественных новообразований ЦНС у детей в Республике Татарстан (РТ) за период с 1996 по 2020 гг.
2. Изучить медико-частотные, топографические, гистологические особенности медуллобластом у детей в РТ за 25-летний период.
3. Оценить выживаемость у детей с новообразованиями ЦНС в РТ.
4. Исследовать длительность предиагностического периода при новообразованиях ЦНС у детей в РТ и ее влияние на выживаемость.
5. Разработать предложения по совершенствованию системы раннего выявления и мониторинга опухолей ЦНС у детей.

Научная новизна

Выявлено, что в 1996-2020 гг. заболеваемость ЗН ЦНС в РТ варьировала от 1,5 до 4,1 случая на 100 тысяч детского населения в год. Показатель заболеваемости и срок постановки диагноза не зависели от района проживания и года изучаемого периода.

Доказано, что показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости при ЗН ЦНС у детей ниже таковых в странах Европы и США, а медико-частотные характеристики изученной патологии аналогичны отечественным и зарубежным данным.

Показано влияние длительности ПП на общую выживаемость при медуллобластомах и выделены «красные флаги», при наличии которых педиатрам и профильным специалистам рекомендовано направить пациента на МРТ.

Выявлено, что в РТ распределение детей с новообразованиями ЦНС по генотипу *Arp1* относительно одиночной нуклеотидной замены в положении 444 находится в рамках популяционного.

Теоретическая и практическая значимость

Определены основные характеристики новообразований ЦНС у детей в РТ с учетом современных подходов.

Доказана связь показателей выживаемости от гистологического варианта опухоли ЦНС, возраста пациента.

Продемонстрирована прогностическая значимость длительности ПП и объема удаления медуллобластомы.

Систематизированы симптомокомплексы и состояния, требующие скорейшего исключения НО ЦНС, и предложена программа для врачей амбулаторной сети, обучающая «преемственности» ведения пациентов.

Разработана модель популяционного регистра опухолей ЦНС у детей, учитывающая потенциальные предикторы заболевания, позволяющая анализировать и прогнозировать течение и исход, сравнивать эффективность различных терапевтических программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При новообразованиях ЦНС у детей в РТ предиагностический период дольше, а общая пяти- и десятилетняя выживаемости ниже, чем в экономически развитых странах.

2. Длительность ПП при медуллобластомах влияет на показатели пяти- и десятилетней общей и безрецидивной выживаемости.

3. Распределение детей с новообразованиями ЦНС по генотипу *Arp1* относительно одиночной нуклеотидной замены в положении 444 в РТ не имеет отличительных особенностей от большинства белых популяций других географических зон.

Степень достоверности и апробация результатов

Анализ заболеваемости новообразованиями ЦНС у детей в РТ за 1996-2020 гг. выполнен с учетом демографических особенностей, ежегодных изменений численности и возрастно-полового состава населения. Сравнительный анализ полученных результатов с данными зарубежных популяционных исследований проведен с помощью стандартизации показателей заболеваемости по возрасту, рекомендованной ВОЗ, степень достоверности результатов анализа ПП и выживаемости определена их статистической значимостью и репрезентативностью исследуемых групп (для НО ЦНС $n \geq 249$).

Основные положения диссертационной работы доложены на V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.); X конгрессе Национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 2019 г.); на VII

Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые Цветы» (Казань, 2020 г.); VIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021 г.); 2nd Pakistan Pediatric Neuro Oncology Symposium (Карачи, 2021 г.); II объединенном Конгрессе Национального общества детских гематологов и онкологов и Российского общества детских онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации (Москва, 2021 г.); XVIII Российском онлайн конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2021 г.), XIX Российском онлайн конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2022 г.), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2023 г.), Республиканском практическом семинаре в смешанном формате для педиатров, онкологов и гематологов РТ «Значение онкологической настороженности в своевременной диагностике злокачественных новообразований» (Казань, 2023 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в базу данных SCOPUS.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу детских медицинских учреждений города Казани (консультативная поликлиника №2 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница (ДРКБ) МЗ РТ», ГАУЗ «Городская детская больница №1», ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9»; акты внедрения «Алгоритм первичной диагностики опухолей ЦНС», 2021 г.) и в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (акт внедрения «Совершенствование первичной диагностики опухолей ЦНС у детей», 2021 г.).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель, задачи исследования и предложены пути их реализации; выполнены расчеты демографических показателей детского населения в РТ, сбор данных электронных баз ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», популяционного канцер-регистра РТ и сведений Медицинских карт стационарного больного; проведены систематизация и статистический анализ полученного материала; подготовлены материалы для печатных работ и устных докладов по результатам диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 222 страницах и содержит введение, обзор литературы, 3 главы, отражающие результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и приложения. Список литературы содержит 191 источник: 27 отечественных и 165 зарубежных. Работа иллюстрирована 96 таблицами и 66 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование – ретроспективное по дизайну – выполнено на кафедре госпитальной педиатрии (*заведующий – д.м.н., профессор Д.И. Садыкова*) и кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии (*заведующий – д.м.н., профессор Ф.Ш. Ахметзянов*) ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

При создании выборки использованы следующие критерии включения: рождение и/или проживание до постановки диагноза на территории РТ, код заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра С70-С72 и D33, D43.4, установка первичного диагноза в период с 01.01.1996 по 31.12.2020 гг., возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Материал собран в подразделениях лечебно-профилактических учреждений МЗ РТ: в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», популяционном канцер-регистре и Республиканском медицинском информационно-аналитическом центре. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Статистический анализ выполнен в системе IBM SPSS Statistics 26 и StatTech 2.0 стандартными методами медицинской статистики.

Анализ выживаемости проведен с использованием таблиц дожития и кривых Каплан-Майера.

Длительность предиагностического периода определялась временным интервалом между первой жалобой и нейровизуализацией, при которой была обнаружена опухоль.

Гистологические группы НО ЦНС определены по Классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г.

Прикладная часть работы поддержана Грантом Академии наук РТ в 2019 году и представляет собой исследование одной из мутаций в гене *Arp1* в клетках НО ЦНС – одиночной нуклеотидной замены в положении 444. Генетический анализ проведен в Институте фундаментальной медицины и биологии (директор – д.б.н., профессор А.А. Ризванов) ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Таблица 1 – Дизайн исследования

Этапы	Анализ доступных баз данных	
	Единая межведомственная информационно-статистическая система, Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики	Республиканский медицинский информационно-аналитический центр, базы отделений нейрохирургии и онкогематологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», медицинские карты формы №003/у-80, популяционный канцер-регистр РТ
Отбор пациентов с первичными НО ЦНС, оценка демографических, эпидемиологических показателей за период 1996-2020 гг.	Среднемноголетняя, пятилетняя и ежегодная численность детского населения с 1996 по 2020 гг. с учетом пола и возраста: <1 года; 1-4 лет; 5-9 лет; 10-14 лет; 15-17 лет	2923 случая НО ЦНС у детей
		704 случая соответствовали критериям включения Исключены 2219 случаев: дублирование в базах, n=2016; расхождение в шифрах МКБ-10 в разных базах, n=34; рождение не на территории РТ, n = 77; диагностирование ЗН ЦНС до 1996 г., n=110; возраст на момент установки диагноза ≥ 18 лет, n=15
Анализ Медицинских карт формы №003/у-80, n=10586 (были доступны у 377 пациентов)	704 пациента с первичным диагнозом «НО ЦНС» (все случаи за 1996-2020 гг., злокачественных n=489) – анализ медико-частотных (n=704), топографических (n=523), гистологических (n=498), клиничко-anamнестических (n=377) данных, распространенности опухоли по МКБ-10 (n=435), показателей выживаемости (n=473)	
Генетический анализ	50 гистологических образцов у 17 пациентов с НО ЦНС	
Отбор пациентов с первичной медуллобластомой в РТ за 1996-2020 гг. анализ медицинских карт формы №003/у-80, (n=2000)	Анализ эпидемиологических (n=60), медико-частотных (n=60), топографических (n=60), гистологических (n=55), клиничко-anamнестических данных (n=52), распространенности опухоли (n=60), радикальности ее резекции (n=60), показателей выживаемости (n=60)	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С 1 января 1996 года по 31 декабря 2020 года в детской популяции РТ выявлено 704 НО ЦНС. Среднемноголетний показатель заболеваемости (ПЗ) составил 3,4 случая на 100 тыс. детского населения в год и не зависел от проживания пациента в экологически неблагоприятных районах и удаленности от города (рисунок 1).

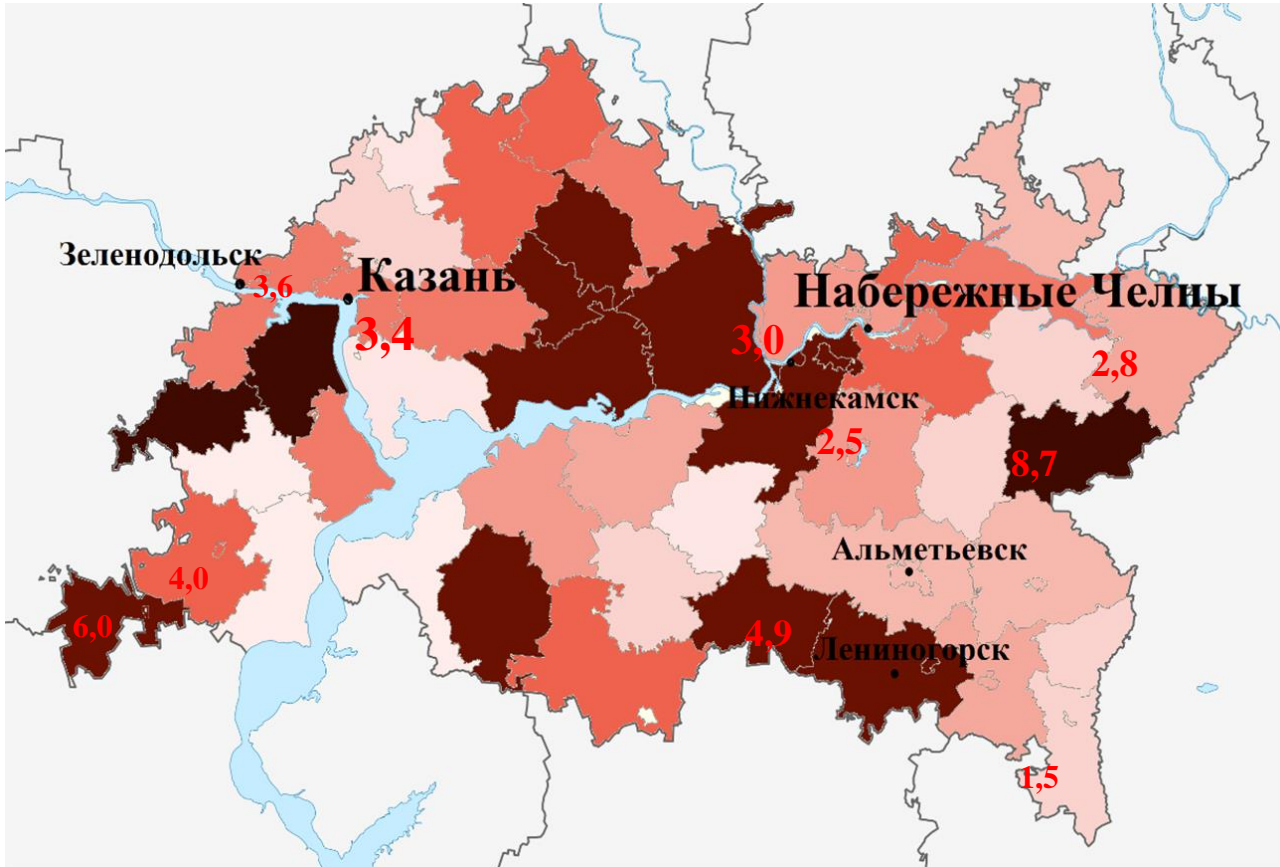


Рисунок 1 – Среднемноголетний показатель заболеваемости НО ЦНС в РТ (на 100 тысяч детей, 1996-2020 гг.)

Из всех выявленных случаев НО ЗН зарегистрированы в 69,6%. Среднемноголетний ПЗ при ЗН составил 2,5 на 100 тысяч детей. ПЗ в возрастной группе 0-13 лет 11 мес. 29 дней, стандартизированный по возрасту (СПВ), составил 2,6 случая на 100 тысяч детей. Сравнение полученных результатов с данными Международного агентства по изучению рака (С. С. Lau et al., 2022) показало аналогичные значения уровней детской заболеваемости ЗН ЦНС в РТ и экономически развитых странах. Однако, в РТ прослежены значительные колебания показателей: от 1,2 до 4,2 случая в год и от 2,2 до 2,9 за пятилетние периоды.

Максимальный среднемноголетний ПЗ при ЗН пришелся на возраст 1-4 года и 5-9 лет ($p < 0,01$, рисунок 2).

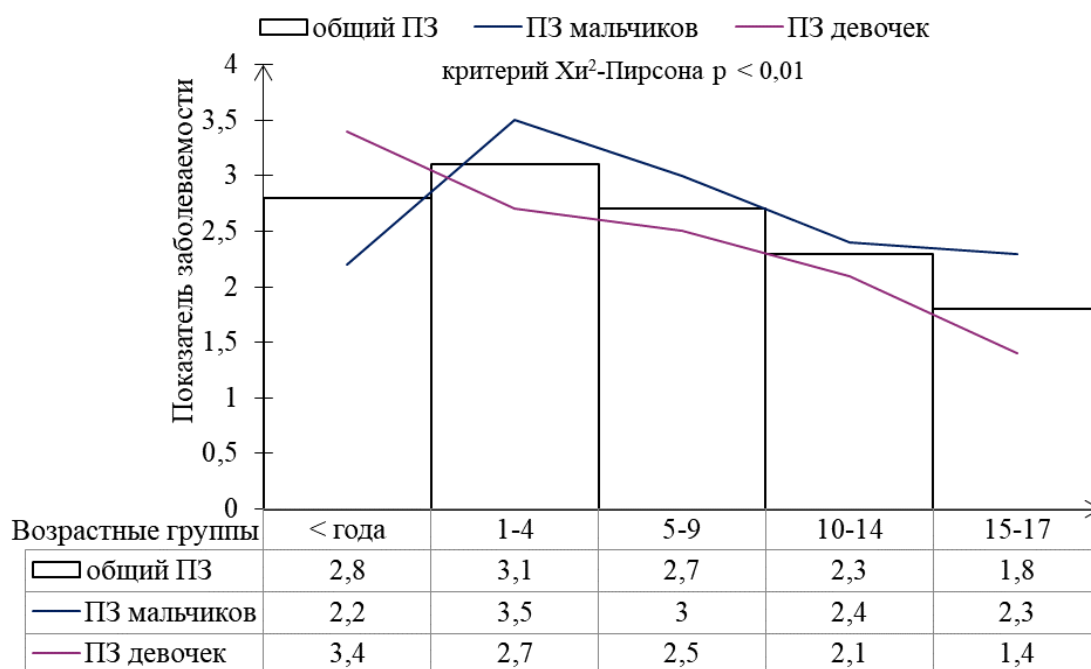


Рисунок 2 – Заболеваемость ЗН ЦНС в различных возрастных группах

Проведен анализ потенциальных предикторов НО ЦНС: роль возраста родителей не подтверждена; большинство детей было рождено от первых родов; 91,9% были доношенными; 89,8% с нормальной массой тела; 89,9% родились путем естественных родов; у 22,8% пациентов зарегистрированы аллергические заболевания, у 2,4% детей – атопический дерматит или бронхиальная астма; у 7 пациентов имелись генетические заболевания.

Локализация НО ЦНС в зависимости от расположения по отношению к намету мозжечка была уточнена у 74,3% больных (n=523) из 704: таблица 2.

Таблица 2 – Локализация НО ЦНС по отношению к намету мозжечка

Локализация	Абс, n=523	%	95% ДИ
Инфратенториальные	251	48,0	43,6; 52,4
Опухоли спинного мозга	22	4,2	2,7; 6,3
Супратенториальные	250	47,8	43,4; 52,2

Данные оказались сопоставимыми со сведениями других исследований (Н. С. Shah et al., 2015; L. E. Kun, 2016).

При оценке распространенности опухоли по МКБ-10 (n=435) преобладали пациенты с локализацией опухоли в более, чем одна область головного мозга – 39,3%, что может свидетельствовать о позднем выявлении опухолевого процесса.

В 498 случаях из 704 (70,7%) была определена принадлежность к

гистологической группе в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года НО ЦНС (таблица 3). Среди них преобладали диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные, эмбриональные и прочие астроцитарные опухоли, что аналогично международным данным (Forjaz G et al., 2020; L. Vauchet et al., 2015).

Таблица 3 – Гистологические группы НО ЦНС у детей в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года

Гистологические группы	Абс. n=498	%	95% ДИ
Герминоклеточные опухоли	14	2,8	1,5; 4,7
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	139	27,9	24,0; 32,1
Мезенхимальные опухоли оболочек	3	0,6	0,1; 1,8
Меланотические образования первичные	1	0,2	0,0; 1,1
Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	11	2,2	1,1; 3,9
Опухоли из менинготелиальных клеток	15	3,0	1,7; 4,9
Опухоли области турецкого седла	42	8,4	6,1; 11,2
Опухоли пинеальной области	14	2,8	1,5; 4,7
Опухоли сосудистого сплетения	18	3,6	2,2; 5,7
Опухоли черепно-мозговых и параспинальных нервов	5	1,0	0,3; 2,3
Прочие астроцитарные опухоли	78	15,7	12,6; 19,2
Прочие глиомы	4	0,8	0,2; 2,0
Эмбриональные опухоли	103	20,7	17,2; 24,5
Эпендимальные опухоли	51	10,2	7,7; 13,2

За исследуемый период в РТ зарегистрировано 60 больных с медуллобластомой, что составило 58,2% от эмбриональных опухолей (n=103).

Средний многолетний ПЗ МБ за изученный период был равным 0,29 с максимальными значениями у детей 5-9 лет – 0,47 на 100 000 детского населения (рисунок 3). Медуллобластома регистрировалась в 2 раза чаще у мальчиков ($p < 0,05$).

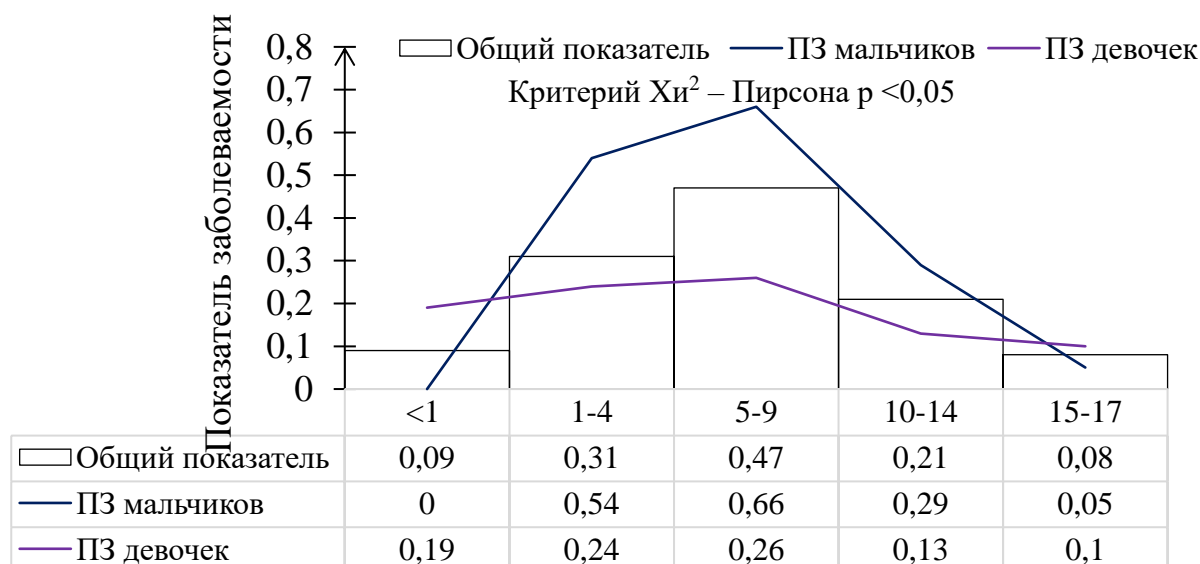


Рисунок 3 – Заболеваемость медуллобластомой в зависимости от возраста больных

Таким образом, медико-частотные характеристики МБ в РТ оказались аналогичными международным канцер-регистрам.

При анализе локализации МБ было показано, что в 43,3% (n=26) в патологический процесс вовлекался червь и гемисфера мозжечка, в 36,7% (n=22) только червь, в 15% (n=9) гемисфера. При этом в 78,3% (n=47) случаев МБ распространялась на другие структуры ЦНС, среди них с МЗ - стадией зарегистрировано 14 больных (23,3%).

В 91,7% (n=55) случаев МБ был идентифицирован гистологический вариант, из них классическая МБ составила 80% (n=44), десмопластическая – 10,9% (n=6), анапластическая – 3,6% (n=2), крупноклеточная – 3,6% (n=2), МБ с повышенной нодулярностью – 1,8% (n=1).

В ряде работ показано, что выживаемость после лучевой терапии при медуллобластомах и эпендимомах имеет негативную корреляцию с эндонуклеазной активностью в клетках опухоли фермента апуриновой эндонуклеазы 1-го типа (Ape1). Анализ одиночных нуклеотидных замен по положению 444 гена Ape1 в клетках НО ЦНС у детей в РТ показал, что количество гомозиготных (GG по положению 444 в нуклеотидной последовательности или по положению 148 Е в белке) составило 35,3%; гомозиготных дикого типа (ТТ по положению 444) – 17,7%, гетерозиготных (GT по положению 444) – 47,6%. Такое соотношение аналогично распределению у большинства популяций белого населения других географических зон, т.е. по ранжированию генотипов Ape1 детское население РТ не имеет отличительных особенностей. Корреляции полученных данных с

какой-либо из характеристик НО ЦНС или исходом заболевания найдено не было.

Анализ выживаемости у больных с известным исходом с НО ЦНС, с ЗН ЦНС и медуллобластомой представлен на рисунке 4.

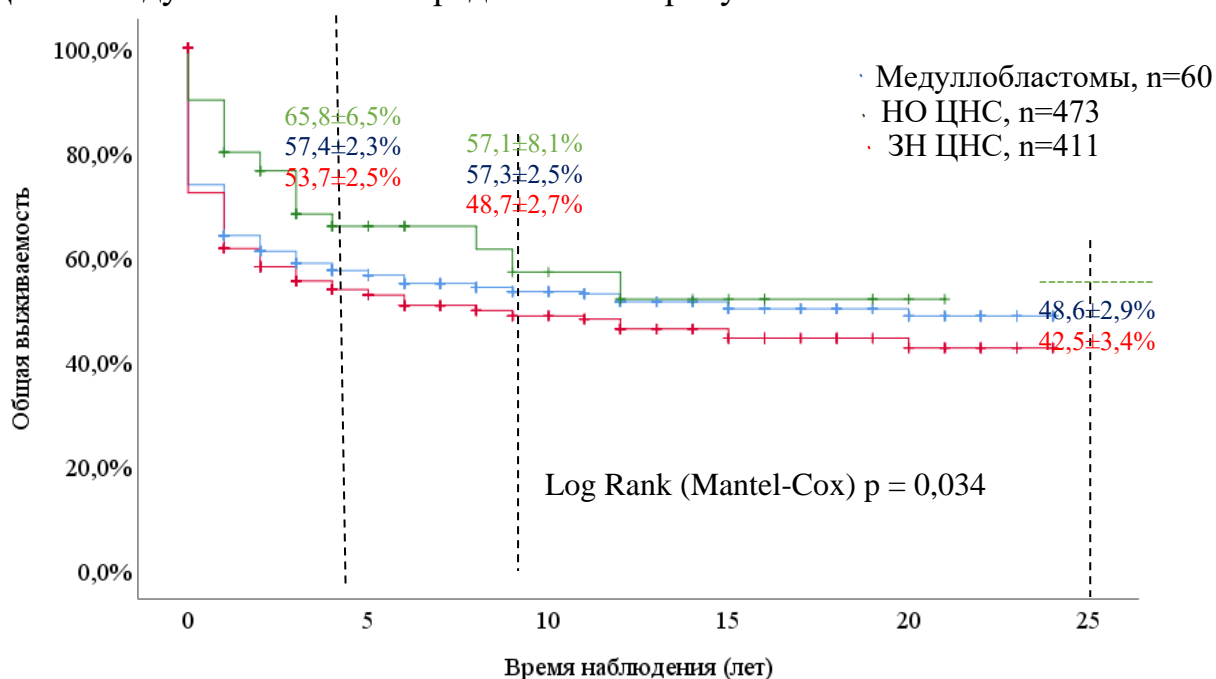


Рисунок 4 – Общая выживаемость при НО ЦНС, ЗН ЦНС, медуллобластомах у детей в РТ

5-летняя общая выживаемость (ОВ) была выше у детей 5-9 лет (73,6%) и в группе пациентов с «прочими астроцитарными опухолями» (92,9%), низкой – у пациентов младше 1 года (28,5%) и в группе пациентов с эмбриональными опухолями (52,8%) – рисунки 5-6.

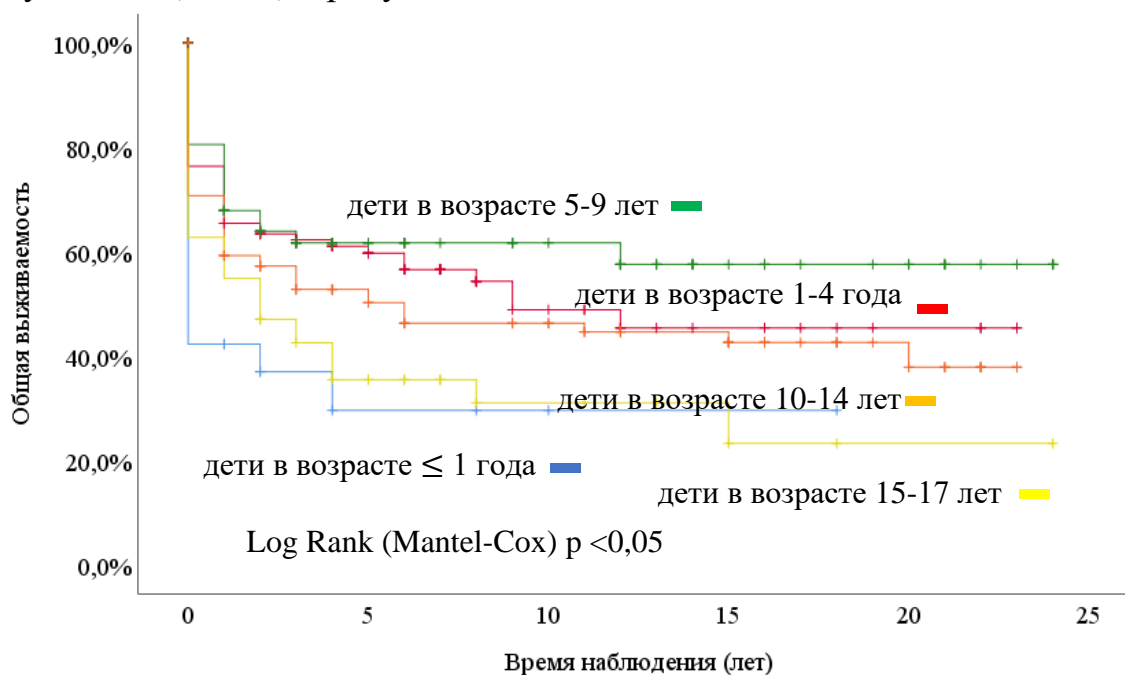


Рисунок 5 – Общая выживаемость у детей с ЗН ЦНС в зависимости от возраста

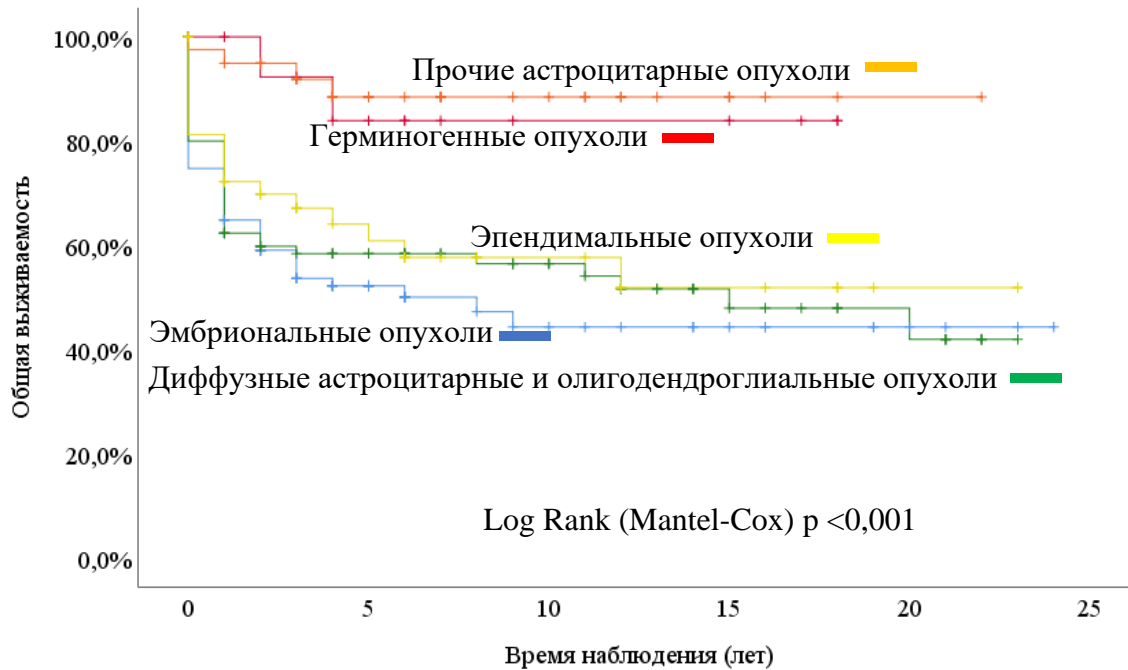


Рисунок 6 – Общая выживаемость у детей с ЗН ЦНС в зависимости от гистологического варианта

Соотношение общей выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли сопоставимо с данными других современных исследований (В. М. Lo et al., 2022), но на 15-20% ниже, чем в экономически развитых странах (А. S. L. Helligsoe et al., 2022).

Длительность предиагностического периода была идентифицирована у 274 больных с НО ЦНС, в т.ч. у 41 б-х с МБ (таблица 4).

Таблица 4 – Длительность предиагностического периода при новообразованиях ЦНС

Опухоли центральной нервной системы	Длительность ПП (нед.)	Медиана ПП (нед.)	Межквартильный размах
НО ЦНС (n=274)	0-821	13	5; 32
Злокачественные НО ЦНС (n=248)	0-679	13	5; 29
-Медуллобластомы (n=41)	1-66	7	4; 10
Доброкачественные НО ЦНС (n=54)	0-821	23	6; 51

Длительность ПП была <math>< 2</math> месяцев в 63,5% случаев МБ (n=26), и >math>> 2</math> месяцев – в 36,5% (n=15).

Тенденции к уменьшению длительности ПП с 1996 по 2020 гг. не наблюдалось. Длительность ПП не зависела от района проживания, половой принадлежности пациента и топографии опухоли, но была связана с возрастом больного и злокачественностью НО ЦНС. Ме длительности ПП была наибольшей в возрастной группе 15-17 лет, далее следовали группы 5-9, 10-14, 1-4 лет, дети до года: 24 [20; 50], 14 [5; 3], 13 [6; 30], 8 [4; 17] и 5 [3; 9] недель соответственно ($p < 0,05$).

Симптомы опухолей ЦНС были известны у 377 больных, распределение в соответствии с рекомендациями нейроонкологического союза HeadSmart (акроним «LOWorPAY», <https://www.headsmart.org.uk/>) описано в таблице 5.

Таблица 5 – Симптомы опухолей ЦНС, соответствующие акрониму «LOWorPAY»

«LOW or PAY»	наличие/отсутствие симптомов	Абс.	%	95% ДИ
Local symptoms	есть очаговые симптомы	247	65,5	60,5-70,3
Ongoing	жалобы беспокоили более месяца	262	69,5	64,6-74,1
Worsening	ухудшение проявлений других заболеваний	30	8,0	5,43-11,7
Other associated signs	любая комбинация психоневрологических нарушений	294	78,0	73,5-82,1
Relapsing	волнообразная симптоматика	22	5,84	3,47-8,2
Persistent	сохранение жалоб после разрешения предполагаемой причины	19	5	3,1-7,8
Altering (for Adolescence)	изменения, расцененные как проявления периода пубертата	90	23,87	19,7-28,5
Young	присоединение новых симптомов	294	78,0	73,5-82,1

Структурирование симптомов и жалоб при МБ в соответствии с акронимом «LOWorPAY» выявило, что параметры, соответствующие букве «L», регистрируются в 66,7%, «O» – 36,7%, «W» – 38,3%, «o» – 73,3%, «r» – 36,7%, «P» - 18,3%, «A» – 40%, «Y» – 60%. Значимо меньшая доля параметров «O», «r», «P» и большие значения «W», «A» по сравнению с группой с НО ЦНС связаны с локализацией и злокачественностью МБ.

Использование данной системы повысит онкологическую настороженность педиатров и профильных специалистов и способствуют

выполнению ранней нейровизуализации при наличии признаков, характерных для опухолей ЦНС.

В ПП было зарегистрировано от 1 до 8 клинических симптомов, самыми частыми из которых были головные боли (54,4%), рвота (49,3%), шаткость походки (19,1%). Реже встречались тошнота (17,5%), общая слабость (11,4%), судороги (10,6%), вялость (9,8%), головокружение (8%), косоглазие (8%), боли в животе (1,3%) и другие. Симптомы в зависимости от возраста представлены на рисунке 7.

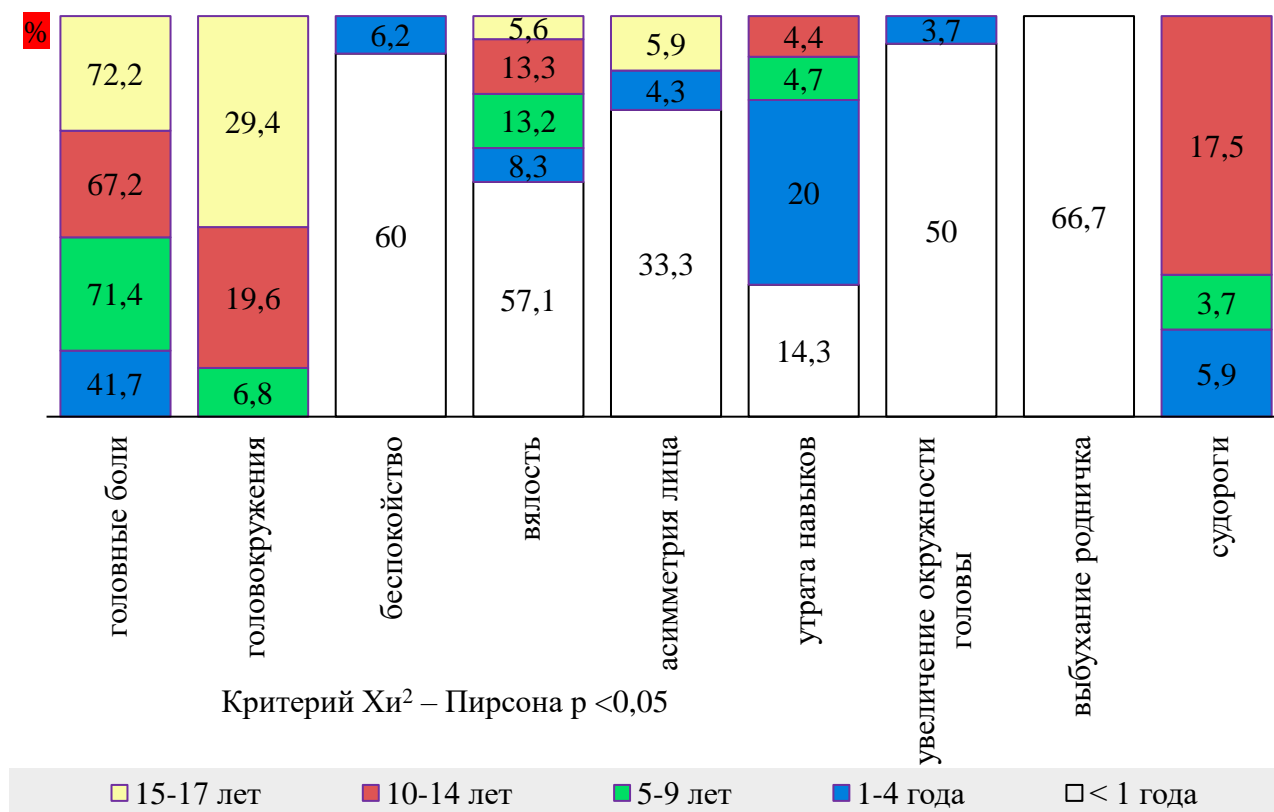


Рисунок 7 – Симптомы предиагностического периода НО ЦНС в зависимости от возраста

ПП больше в 4,6 раза ($p=0,005$) при наличии болей в животе и в 2,2 раза ($p=0,024$) при судорогах, а при вялости, сонливости и отклонении в поведении он меньше в 4 ($p < 0,001$), 2,8 ($p=0,036$) и 2 ($p=0,024$) раза соответственно.

В 23,3% НО ЦНС манифестировали только одним из перечисленных симптомов: головными болями (12,9%), судорогами (5,3%), нарушением походки (2,1%), рвотой (1,5%), косоглазием (1,5%), нистагмом (0,6%). Однако чаще встречалась именно комбинация различных признаков (76,7%): сочетание рвоты с нарушениями походки (42,7%), с головными болями (38,8%) и с отклонениями в поведении (13,6%), а также сочетание головных болей с нарушением походки (16,1%), с тошнотой и рвотой (12,2%).

Самыми частыми жалобами и симптомами при МБ были рвота (81,7%), нарушения походки (68,3%), головные боли (51,7%). Реже встречались отклонения в поведении (40,0%), сонливость (33,3%), судороги (11,7%), аномальные движения глаз (8,3%) и изменения зрения (8,3%), очень редко – вынужденное положение головы (5,0%).

Анализ хронологической последовательности возникновения симптомов МБ показал, что период между первым и вторым симптомокомплексом составлял от 4 до 6 недель. В большинстве случаев (53,3%) первыми признаками были тошнота и рвота. Затем присоединялись другие жалобы: головные боли, судороги, нарушения координации или их комбинация. В 20% случаев первым симптомом оказались головные боли, к которым присоединились тошнота, рвота, судороги, нарушения зрения, координации или их сочетание. У детей младше 2 лет среди первых признаков были увеличение окружности головы, далее присоединялись другие патологические симптомы: срыгивания, рвота, вынужденное положение головы, отклонения в поведении.

У 35 (58,3%) детей с МБ рвота сочеталась с нарушениями походки, головными болями (45%), отклонениями в поведении (33,3%) и выраженной сонливостью (26,7%). Таким образом, сочетания «рвота-головные боли-нарушение походки» и «рвота-нарушения походки-отклонения в поведении» можно рассматривать в качестве основных, наиболее специфичных клинических маркеров МБ в ПП. Ребенок с такими симптомами должен быть направлен педиатром на нейровизуализацию, минуя предварительные традиционные консультации профильных специалистов.

На различных сроках ПП пациенты с НО ЦНС наблюдались у педиатров (95,0%), неврологов (71,4%), гастроэнтерологов (11,2%), инфекционистов (8,6%), офтальмологов (6,1%), ортопедов (3,3%), эндокринологов (1,0%). “Масками” НО ЦНС оказались заболевания желудочно-кишечного тракта (27,9%), эпилепсия (26,7%), нейроинфекция (9,3%), вегетососудистая дистония (8,1%), заболевания опорно-двигательного аппарата (7,0%), нарушения психомоторного развития (5,8%), кишечные инфекции (3,5%), неврозы навязчивых движений (3,5%), черепно-мозговая травма (3,5%), эндокринологические заболевания (3,5%), кривошея (1,2%).

ПП был больше при направлении пациента педиатром к неврологу в 1,8 раз ($p=0,015$), офтальмологу – в 3,5 раза ($p=0,048$) и меньше при направлении к инфекционисту в 2,3 раза ($p=0,03$). Таким образом, традиционный подход к маршрутизации пациентов с НО ЦНС не всегда способствует ожидаемому укорочению ПП.

Анализ маршрутизации детей с МБ показал, что значительную часть ПП пациенты наблюдались у профильных врачей-специалистов: более трети

пациентов получали направление к неврологу, из них у 47,3% ПП пролонгировался до 3 месяцев и более. Пациенты с признаками расстройства ЖКТ направлялись к гастроэнтерологу, при этом у всех детей ПП также удлинялся больше, чем на 3 месяца.

На момент выявления опухоли у большинства детей регистрировались признаки окклюзионной гидроцефалии (86,5%), 73,1% пациентов требовалось экстренное хирургическое вмешательство – шунтирующая операция. Полученные результаты свидетельствуют о более поздней диагностике НО ЦНС в РФ по сравнению с показателями в ряде других стран, где доля случаев окклюзионной гидроцефалии у первичных пациентов при данной патологии составляет 40-60% (Т.-Т. Wong et al., 2011).

Оценка состояния диска зрительного нерва на момент выявления ЗН ЦНС показала, что застойные явления регистрировались в 81,8% случаев, при этом в группе детей до 1 года изменений глазного дна не отмечалось.

Из 41 больного с МБ у 26 больных (63,4%) с длительностью ПП до 2 месяцев пяти- и десятилетняя общая выживаемость была выше, чем у 15 больных (36,6%) с ПП более 2 месяцев (88,5% и 40,4% соответственно, $p=0,01$; 79,6% и 40,4% соответственно, $p=0,01$): рисунок 8.

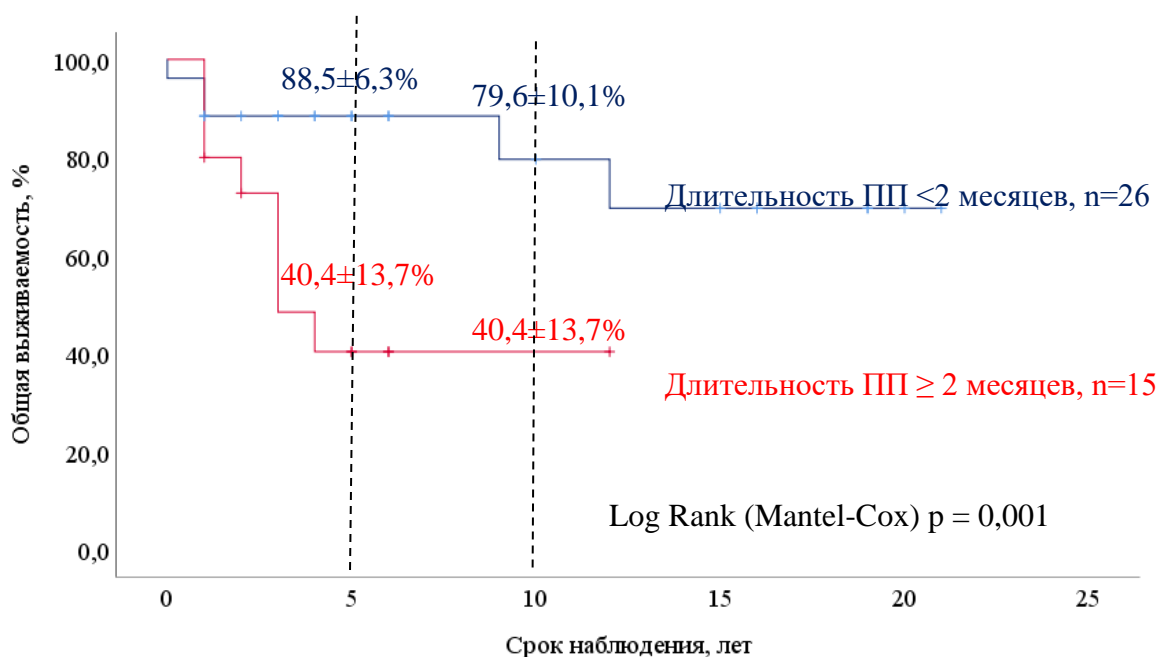


Рисунок 8 – Общая выживаемость при медуллобластомах у детей в зависимости от длительности предиагностического периода

Показатели безрецидивной пятилетней выживаемости составили 77,0±6,3% и 32,1±13,0%, десятилетней – 69,3±11,1% и 32,1±13,0%

На базе полученных результатов исследования смоделирован и апробирован регистр опухолей ЦНС у детей (рисунок 9) для клиничко-эпидемиологического контроля данной патологии. Для использования в отечественной педиатрической практике адаптированы алгоритмы по маршрутизации пациентов с различными симптомами, требующими исключения НО ЦНС, предложенные ведущим нейроонкологическим союзом Head Smart, и выделены «красные флаги» (таблица 6).

Полученные результаты работы показывают, что в основе успешного контроля НО ЦНС у детей должно быть своевременное реагирование педиатра или профильного специалиста «первого контакта» с пациентом на наличие и персистирование признаков, характерных для указанной патологии, и ведение пациентов с этими симптомами.

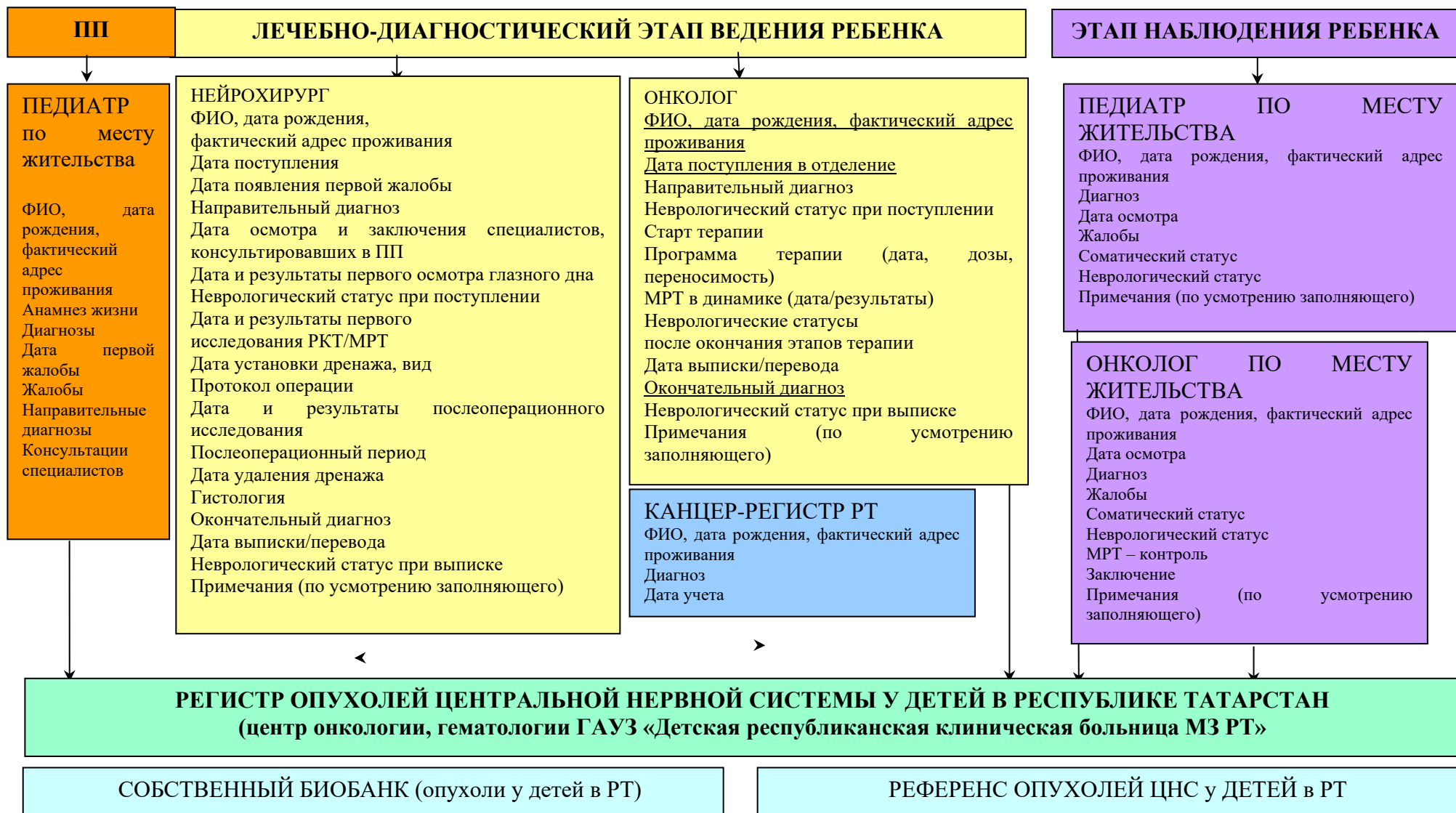


Рисунок 9 – Дизайн регистра опухолей центральной нервной системы у детей в РТ

Таблица 6 – «Красные флаги», требующие исключения новообразования ЦНС

Симптомокомплексы	«Красные флаги», требующие исключения новообразования центральной нервной системы
Головные боли	Персистирующая головная боль будит ребенка ото сна
	Персистирующая головная боль беспокоит во время прогулок
	Головные боли у детей до 4 лет
	Спутанность сознания, дезориентация, сопровождающие головную боль
	Наличие комбинации головной боли с любыми другими жалобами
Окружность головы	Быстрое продолжающееся увеличение окружности головы
	Увеличение окружности головы в комбинации с другими неврологическими симптомами
Тошнота и рвота	Рвота при пробуждении, беспокоящая дольше 2 недель
	Комбинация тошноты/рвоты с любым другим симптомом
Окулярные симптомы и знаки	Отек диска зрительного нерва
	Атрофия диска зрительного нерва
	Впервые выявленный нистагм
	Снижение остроты зрения не из-за ошибок рефракции
	Сужение полей зрения
	Проптоз
	Впервые выявленное паралитическое косоглазие
	Комбинация окулярных нарушений с любыми другими
Двигательные нарушения и знаки	Регресс моторных навыков
	Фокальная моторная гипотония
	Беспричинное нарушение походки/координации
	Паралич лицевого нерва без улучшения в течение 4 недель
	Дисфагия
	Кривошея
	Комбинация моторных симптомов с другими жалобами
Рост и эндокринная система	Нарушение роста или эндокринологический симптом в комбинации с любым другим симптомом

ВЫВОДЫ

1. Уровень среднемноголетнего показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями ЦНС у детей в РТ в 1996-2020 гг. аналогичен таковому в экономически развитых странах и составляет 2,5 на 100 тысяч детского населения, а ежегодный показатель варьирует от 1,5 до 4,1 на 100 тысяч детского населения с возрастным пиком в диапазоне 1-4 года – 3,1 на 100 тысяч детского населения. Топографические, гистологические характеристики всех новообразований ЦНС у детей в РТ отличаются от данных международных регистров большей частотой распространенных и неидентифицированных гистологических вариантов.

2. Уровень среднемноголетнего показателя заболеваемости медуллобластомой у детей в РТ за 25-летний период составил 0,29 на 100 тысяч детского населения, а ежегодный показатель варьировал от 0,11 до 0,66 на 100 тысяч детского населения с двукратным преобладанием мальчиков и возрастным пиком в диапазоне 5-9 лет – 0,47 на 100 тысяч детского населения. Гистологические характеристики медуллобластомы у детей в РТ сходны данным международным регистров, а топографические – отличаются большей частотой распространенных вариантов.

3. Показатели общей пяти-, десяти-, двадцатипятилетней выживаемости при НО ЦНС у детей за изучаемый период составили $57,4 \pm 2,3\%$, $57,3 \pm 2,5\%$ и $48,6 \pm 2,9\%$ соответственно. В группе пациентов со ЗН ЦНС наиболее низкие значения показатели общей пятилетней общей выживаемости регистрировали у детей младше года ($35,5 \pm 6,9\%$, $p < 0,01$) и у детей с эмбриональными опухолями ($52,2 \pm 5,4\%$, $p < 0,01$). При медуллобластоме пяти-, десятилетние показатели общей выживаемости составили $65,8 \pm 6,5\%$ и $57,1 \pm 8,1\%$ соответственно.

4. Медиана длительности предиагностического периода при всех опухолях ЦНС у детей в РТ составила 13 [5; 32] недель, при злокачественных опухолях ЦНС – 13 [5; 29], при доброкачественных опухолях – 23 [6; 51], при медуллобластоме – 7 [4; 10] недель. Увеличение длительности ПП ухудшает прогноз у больных медуллобластомой: при ПП менее 2 месяцев пятилетние показатели общей и безрецидивной выживаемости равны 88,5% и 77,0%, более 2 месяцев – 40,4% и 32,1% соответственно.

5. Разработанные предложения по оценке симптомов – «красных флагов» – позволяют использовать эту методику в комплексе мероприятий, требующих исключения опухоли ЦНС у детей, что способствует уменьшению сроков предиагностического периода и улучшению результатов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления новообразований ЦНС врачам-педиатрам амбулаторно-поликлинической сети и/или врачам «первого контакта с пациентом» рекомендовано использование представленных в работе «красных флагов» данной патологии.

2. Для повышения качества первичной диагностики ЗН ЦНС в детской популяции РТ рекомендовано создание самостоятельного регистра опухолей головного и спинного мозга у детей, объединяющего сведения учреждений амбулаторно-поликлинической службы и профильных отделений детских стационаров о каждом выявленном случае заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании сформированной базы, содержащей клинико-катамнестические данные всех случаев НО ЦНС у детей, зарегистрированных в РТ за 25-летний период, возможно формирование самостоятельного популяционного регистра НО ЦНС. Перспективно продолжение исследований, направленных на выявление факторов риска и прогноза при данной патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей: перспективы совершенствования диагностических и лечебных подходов / А. Р. Волкова, Х. М. Вахитов, Э. В. Кумирова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – Т.2, № 76. – С.8-10.**

2. **Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия / Х. М. Вахитов, А. Р. Волкова, Р. З. Шаммасов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 135-138.**

3. **Волкова, А. Р. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции / А. Р. Волкова, Х. М. Вахитов, Э. В. Кумирова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 64-69.**

4. **Волкова А. Р. Перспективы исследования гена APE1 для прогнозирования исходов медуллобластом у детей / А. Р. Волкова, Р. Р. Мифтахова // Белые цветы: сборник тезисов: VII Международный молодежный медицинский форум. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2020. – С. 124.**

5. **Волкова А. Р. Эпидемиологические характеристики злокачественных новообразований у детей в Республике Татарстан / А. Р. Волкова, И. В. Осипова, Х. М. Вахитов // V Петербургский международный онкологический форум: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 532.**

6. Волкова А. Р. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Республике Татарстан / А. Р. Волкова, Х. М. Вахитов, И. В. Осипова // Российский журнал детской гематологии онкологии. – 2019. – Т. 6, № S1. – С. 32.

7. Волкова А. Р. Эпидемиологические особенности медуллобластом у детей в Республике Татарстан / А. Р. Волкова // Белые цветы – 2021 : сборник тезисов: VIII Международный молодежный научный медицинский форум. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2021. – С. 1048-1049.

8. Особенности предиагностического периода клинических проявлений медуллобластом у детей в Республике Татарстан / А. Р. Волкова, Х. М. Вахитов, Э. В. Кумирова, А. Г. Махмутова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 73-76.

9. Волкова А. Р. Возможности оптимизации учета опухолей центральной нервной системы у детей в Республике Татарстан / А. Р. Волкова, А. Г. Махмутова // Белые цветы – 2022 : сборник тезисов : IX Международный молодежный научный медицинский форум. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 815-816.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВ – безрецидивная выживаемость

ВГ – возрастная группа

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ГВ – гистологический вариант

ЗН – злокачественные новообразования

МКБ – Международная классификация болезней

Ме – медиана

МБ – медуллобластома

МРТ – магнитно-резонансная томография

НО – новообразования

ОВ – общая выживаемость

ПП – предиагностический период

ПЗ – показатель заболеваемости

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

СПВ – стандартизированный по возрасту

ЦНС – центральная нервная система

Ape1 – Апуриновая эндонуклеаза первого типа