

Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру

М.Ю. Рыков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,3}

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know?

M.Yu. Rykov^{1,2}, V.G. Polyakov^{1,3}

¹Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Детская онкология – сложная специальность, требующая привлечения различных специалистов – детских онкологов, патоморфологов, лучевых диагностов, хирургов. Жизнь пациента зависит, прежде всего, от своевременной диагностики, поскольку чем раньше начато специализированное лечение, тем выше вероятность достижения ремиссии. В этой связи особую актуальность представляет проблема раннего выявления злокачественных новообразований. Сложность решения данной проблемы связана с атипичностью течения онкологических заболеваний и их редкостью, что, в свою очередь, приводит к отсутствию «онкологической настороженности» врачей первичного звена – участковых педиатров. Именно от педиатров зависит своевременная диагностика злокачественных новообразований. Данная лекция посвящена клиническим проявлениям и диагностике злокачественных новообразований у детей: гемобластозов и солидных опухолей.

Ключевые слова: дети, онкология, злокачественные новообразования, солидные опухоли, гемобластозы, диагностика, клиническая картина.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 69–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79

Pediatric oncology is a complex specialty, requiring the involvement of various specialists – pediatric oncologists, pathomorphologists, radiation diagnosticians, surgeons. The patient's life depends, first of all, on the timeliness of the diagnosis, since the earlier the specialized treatment is started, the higher the probability of achieving remission. In this connection, the problem of early detection of malignant neoplasms is particularly relevant. The complexity of solving this problem is related to the atypical nature of the oncological diseases and their rarity, which leads to the lack of «oncological alertness» of primary health care physicians – district pediatricians. Early diagnosis of malignant neoplasms depends particularly on pediatricians. This lecture is devoted to the clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: hemoblastoses and solid tumors.

Key words: children, oncology, malignant tumors, solid tumors, hemoblastoses, diagnostics, clinical picture.

For citation: Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know?. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 69–79 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79

Проблемы лечения детей с онкологическими заболеваниями актуальны во всем мире. Успехи, связанные с внедрением интенсивных протоколов химиотерапии, трансплантации костного мозга, органосохраняющего лечения, позво-

ляют достигать ремиссии у значительного количества пациентов.

Известно, что чем раньше начато специализированное лечение, тем выше вероятность благоприятного исхода. Так, лечение, начатое на ранних стадиях заболевания при нефробластоме, позволяет добиться ремиссии у 95% пациентов, при остеосаркоме – у 70%, при саркоме Юинга – у 65%, при рабдомиосаркоме – у 59%. Если заболевание выявлено на распространенных стадиях, данный показатель существенно ниже. Например, для перечисленных выше нозологий он составляет 25, 6, 7 и 8% соответственно [1].

В этой связи особую актуальность представляет проблема раннего выявления злокачественных новообразований. Сложность решения данной проблемы связана с атипичностью течения онкологических заболеваний и их редкостью, что, в свою очередь, приводит к отсутствию «онкологической настороженности» врачей первичного звена – участковых пе-

© Рыков М.Ю., Поляков В.Г., 2017

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич – к.м.н., научн. сотр. отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, доц. кафедры онкологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, SPIN-код: 7652-0122, ORCID: 0000-0002-8398-7001

Поляков Владимир Георгиевич – д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора, зав. отделением опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, зав. кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России, SPIN-код: 8606-3120, ORCID: 0000-0002-8096-0874
115478 Москва, Каширское ш., д. 24

диатров. Педиатру, как и врачу любой другой специальности, редко приходится сталкиваться с детьми, пораженными злокачественными опухолями. За свою врачебную практику среднестатистический педиатр встречает около 8 детей с истинными опухолями. Именно с этим связаны возможные ошибки в диагностике и, как следствие, в лечении. Жизнь пациента зависит прежде всего от своевременности диагностики, следовательно, напрямую от «онкологической настороженности» педиатра.

Эпидемиология злокачественных новообразований.

В России ежегодно злокачественные новообразования впервые диагностируются приблизительно у 3500 детей (15 на 100 000*). Так, в 2015 г. впервые взяты под диспансерное наблюдение 3102 ребенка в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. – 3003 ребенка), в возрасте 0–17 лет – 3624 (в 2014 г. – 3535), число впервые выявленных опухолей у детей в возрасте 0–14 лет составило 3123, в возрасте 15–17 лет – 3644. Под наблюдением в онкологических учреждениях в 2015 г. находились 17 515 пациентов в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. – 16 540), в возрасте 0–17 лет – 22 484 (в 2014 г. – 21 217) [1]. Доля злокачественных новообразований с морфологически подтвержденным диагнозом в 2015 г. у детей в возрасте 0–14 лет составила 92,6% (в 2014 г. – 89,6%), у детей в возрасте 0–17 лет – 93% (в 2014 г. – 91,4%) [1].

Показатели распределения пациентов в возрасте 0–14 лет по стадиям опухолевого процесса составили: I стадия – 7,1% (в 2014 г. – 7,7%), II стадия – 14% (в 2014 г. – 15,2%), III стадия – 8,9% (в 2014 г. – 10,4%), IV стадия – 8,6%, как и в 2014 г. (для возрастной группы 0–17 лет – 8% (8,8%), 15,4% (15,7%), 9,2% (10,9%), 9,1% (9,1%) соответственно) [1]. Высокий удельный вес больных с неустановленной стадией заболевания, составивший в 2015 г. для детей 0–14 лет 61,4% (0–17 лет – 58,3%), обусловлен тем,

* Здесь и далее – детского населения в возрасте 0–17 лет.

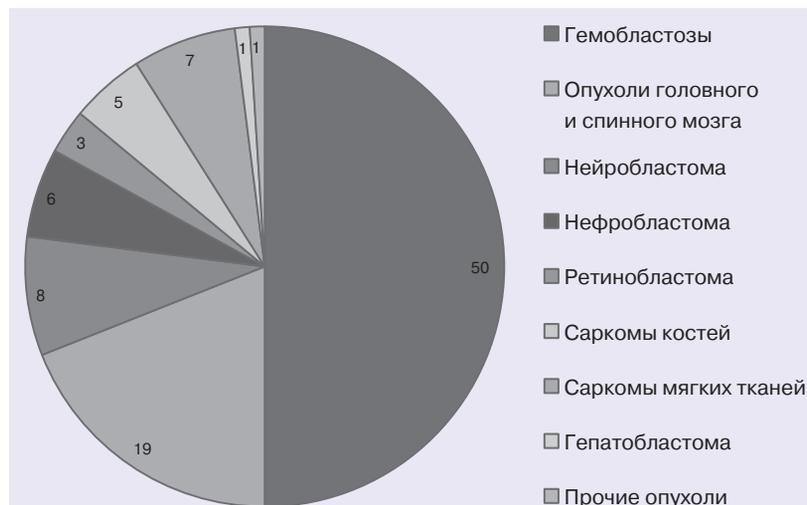


Рисунок. Структура злокачественных новообразований у детей (%).

Fig. Structure of malignant neoplasms in children (%).

что около половины злокачественных новообразований у детей – гемобластозы [1]. Доля детей с злокачественными новообразованиями, выявленными активно, для возрастной группы 0–14 лет составила лишь 4,9%, для возрастной группы 0–17 лет – 5,1% [1].

В структуре злокачественных новообразований у детей первое место занимают гемобластозы, далее – опухоли головного и спинного мозга, нейробластома, опухоли костей и мягких тканей, почек, глаза, печени (см. рисунок). Из этого следует, что большинство солидных опухолей специфичны именно для детского возраста, тогда как среди взрослых встречаются в редчайших случаях.

Трудности диагностики злокачественных новообразований у детей объясняются не только редкостью данных патологий, но и особенностями их клинического течения: преобладанием опухолей «скрытых локализаций», множеством «заболеваний-масок», под которыми спрятаны проявления злокачественных опухолей, преобладанием в клинической картине общих симптомов над местными признаками. Возраст пациентов определяет понятные сложности при выяснении жалоб и анамнеза болезни.

Первичный опухолевый симптомокомплекс. Общие признаки злокачественных новообразований в ряде случаев появляются раньше местных, они объединяются терминами «первичный опухолевый симптомокомплекс» или «паранеопластический синдром» и, хотя не являются специфическими, должны настораживать врача в отношении онкологического заболевания и побуждать его к углубленному обследованию пациента для исключения или подтверждения злокачественного новообразования [2].

Первичный опухолевый симптомокомплекс представляет собой разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Наиболее часто наблюдаются гиподинамия, отсутствие аппетита, похудание, вялость, слабость, быстрая утомляемость, капризность, анемия, субфебрилитет, дерматиты. Данная симптоматика обусловлена неспецифическими реакциями со стороны органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ (гормоны, протеины, факторы роста, цитокины, антитела), что вызывает патологическое повышение активности клеток и формирует те или иные проявления, например, синдром Кушинга, лихорадку, эритроцитоз.

В патогенезе развития первичного опухолевого симптомокомплекса имеют значение реакции иммунной систе-

мы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Это лежит в основе развития клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений.

В некоторых случаях первичный опухолевый симптомокомплекс предшествует местным симптомам опухоли, в других — проявляется одновременно с ними, иногда присоединяется после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в случаях, когда признаки данного симптомокомплекса трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, что приводит к назначению неоправданного лечения и выявлению злокачественных новообразований на поздних стадиях.

Первичный опухолевый симптомокомплекс при верификации злокачественных новообразований отмечается у 15% пациентов, у 50% он развивается во время лечения, у 35% — на поздних стадиях заболевания. Регрессия его проявлений коррелирует с ответом опухоли на проводимую терапию [2].

Лейкоз — наиболее частое опухолевое заболевание детского возраста, которое встречается преимущественно в первые 5–7 лет жизни. Среди всех лейкозов у детей, в отличие от взрослых, подавляющее большинство (более 95%) приходится на острые формы.

Острые лейкозы — клональные заболевания, возникающие из одной мутированной кроветворной клетки, которая относится либо к очень ранним, либо к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам предшественников. Таким образом, острый лейкоз — злокачественная опухоль, возникающая из бластных клеток. Диагноз острого лейкоза устанавливается в том случае, если количество бластных клеток в костном мозге превышает 25% [3]. Острый лейкоз у детей по морфологическому происхождению разделяется на острый лимфобластный (80%) и острый нелимфобластный (20%) лейкозы, которые отличаются друг от друга как биологически, так и клинически, но во всех случаях клиническое течение характеризуется высокой скоростью нарастания симптоматики, ведущей к быстрой гибели больного [3, 4].

Клинические проявления. В клинической картине острого лейкоза обычно отмечается присутствие различных симптомокомплексов, наиболее частые среди них:

1. Интоксикационно-воспалительный синдром, который проявляется вялостью, апатичностью, снижением аппетита, потерей массы тела, необъяснимой лихорадкой. Это является следствием снижения иммунитета из-за уменьшения количества лейкоцитов гранулоцитарного ростка (в первую очередь — нейтрофилов). У таких детей отмечаются частые рецидивирующие респираторные воспалительные заболевания на протяжении коротких временных промежутков;

2. Анемический синдром, основными проявлениями которого служит снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, бледность кожных и слизистых покровов, одышка, тахикардия вследствие гемической гипоксии;
3. Геморрагический синдром, при котором отмечаются полиморфные кровоизлияния в кожный покров тела и слизистые, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, почечные и т.п.). Это связано с замещением мегакариоцитарного ростка бластными клетками и, как следствие, уменьшением количества тромбоцитов в крови до критических цифр;
4. Гиперпластический синдром, который обусловлен лейкоцитарной инфильтрацией и представлен системной лимфаденопатией (увеличены лимфатические узлы практически всех групп, безболезненные, небольших размеров), гепатоспленомегалией, оссалгиями. Последние являются следствием массивной инфильтрации бластными клетками костного мозга длинных трубчатых костей, что приводит к повышению внутрикостного давления и возникновению болей. Кроме того, массивное размножение бластных клеток ведет к их выходу за пределы костно-мозгового канала под надкостницу, что также служит причиной возникновения клинической картины, похожей на таковую при остром гематогенном остеомиелите. В этом случае крайне сложно провести дифференциальную диагностику этих двух заболеваний (острого лейкоза и острого гематогенного остеомиелита) на ранних этапах развития, только результаты посева и цитологического исследования костного мозга позволяют поставить правильный диагноз;
5. Менингеальный и гипертензионный синдромы, которые характеризуются головной болью, рвотой, ригидностью мышц затылка, симптомами Кернига, Брудзинского, судорогами клонико-тонического характера и т.п. Это является следствием развития нейролейкоза, когда опухоль метастазирует в оболочки головного и спинного мозга. Нередко подобные проявления имитируют клиническую картину менингита или энцефалита. Однако у таких детей в анамнезе отсутствует эпидемиологический компонент. Нередко диагноз устанавливается по результатам цитологического исследования ликвора.

Кроме этих симптомокомплексов могут присутствовать и другие, но важно понимать, что наличие двух и более из них является очевидным показанием для срочного и активного исключения диагноза острого лейкоза и в первую очередь для направления пациента на исследование общего анализа крови.

Диагностика острого лейкоза:

1. Общий анализ крови, при исследовании которого, как правило, отмечаются снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, измене-

ние количества лейкоцитов, также возможно появление бластов.

2. Пункция костного мозга (как правило, из костей таза, не менее чем из 3 точек с каждой стороны) с последующей окраской его по Романовскому–Гимзе и цитологическим исследованием. При этом выявляются количество бластных клеток более 25%, нарушение нормальных клеточных соотношений, уменьшение или отсутствие мегакариоцитов.
3. Цитохимическое исследование костного мозга (реакция на пероксидазу и хлорацетатэстеразу, содержание липидов, гранулярное распределение материала в ШИК-реакции в виде пурпурных гранул по периферии цитоплазмы, активность кислой фосфатазы).
4. Иммунофенотипирование (обнаружение дифференцировочных антигенов на мембране бластных клеток).
5. Цитогенетическое исследование костного мозга с поиском хромосомных нарушений, типичных для различных вариантов острого лейкоза.
6. Молекулярно-биологические исследования (ПЦР-диагностика) костного мозга с поиском более тонких вариантов поломок информационного аппарата (ДНК) клеток.
7. Люмбальная пункция (диагностика нейролейкоза).

Злокачественные лимфомы – группа злокачественных новообразований крови, которые характеризуются первичным опухолевым поражением лимфатической системы. К злокачественным лимфомам относятся: болезнь (или лимфома) Ходжкина (ранее – лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы.

Лимфома Ходжкина наиболее часто возникает в подростковом возрасте. Причем, если у детей до 15 лет ее доля в общей структуре онкологической заболеваемости не превышает 7–8%, то в возрасте 15–18 лет – более 20%. Неходжкинские лимфомы – полиморфная группа опухолей, наиболее частыми из которых являются В- и Т-клеточные лимфомы. Неходжкинские лимфомы, как правило, диагностируются у детей в возрасте 5–7 лет. Следует акцентировать внимание на том, что злокачественные лимфомы практически никогда не встречаются у детей грудного возраста [4].

Клинические проявления. Для этих заболеваний общим является присутствие лимфопролиферативного симптомокомплекса. В отличие от острого лейкоза, при этих заболеваниях, как правило, увеличиваются не все группы лимфатических узлов, а несколько расположенных в непосредственной близости. Общим для них является возможное присутствие симптома интоксикации, который возникает в результате воздействия цитокинов, секретируемых клетками Ходжкина: лихорадка; ночные профузные поты; потеря массы тела более чем на 10% за предшествующие 6 мес.

При лимфоме Ходжкина у детей, как правило, отмечается увеличение шейных и шейно-надключичных (60–80%), внутригрудных (паратрахеальные, трахеобронхиальные, бронхопульмональные, реже – передней группы) лимфатических узлов. Поражение лимфоузлов других групп (подмышечные, паховые, бедренные) у детей с лимфомой Ходжкина наблюдается редко, но у подростков казуистикой не является.

Наиболее часто клинически поражение лимфоузлов при этом заболевании начинается с увеличения одного из них (чаще – на шее), с постепенным вовлечением в процесс рядом расположенных. Характерно проявление локальной лимфаденопатии, при которой обнаруживается «пакет» увеличенных лимфатических узлов различных размеров, достигающих 5 см и более в диаметре, не спаянных между собой, безболезненных, с неизменной кожей над ними. Наиболее точным и понятным определением и описанием этого служит термин «симптом картошки в мешке», который ввел российский педиатр А.А. Кисель в начале XX века. Развитие этой симптоматики происходит постепенно и, учитывая отсутствие боли, даже при визуальной определяемой асимметрии шеи пациенты не обращаются активно к врачу.

При исключительно загрудинном развитии заболевания на первый план выступают признаки бронхиальной обструкции без явных признаков воспаления.

Неходжкинские лимфомы достаточно часто имеют клинические проявления, характерные для лимфомы Ходжкина, но темпы развития заболевания отличаются стремительностью. Особенность В-клеточных лимфом заключается в том, что развиваются они, как правило, из лимфоидной ткани, расположенной в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Поэтому их признаками служат проявления кишечной непроходимости, в том числе инвагинация кишечника, опухоль в животе, запоры, возникшие без явной причины и др.

Диагностика злокачественных лимфом:

1. Клинический анализ крови (характерны нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, моноцитоз, повышение СОЭ).
2. Биохимический анализ крови (возможно повышение уровня лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, церулоплазмينا, гаптоглобина, фибриногена).
3. Биопсия лимфатических узлов с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.
4. Рентгенография или компьютерная томография грудной клетки в 2–5 проекциях (увеличение тимуса встречается в 20%, поражение легких – также в 20%).
5. Ультразвуковое исследование брюшной полости (поражение селезенки – 30%).
6. Радиоизотопная диагностика лимфатической ткани с цитратом галлия-67.

7. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкоз.
8. Костно-мозговая пункция (при подозрении на неходжкинскую лимфому).
9. Люмбальная пункция (при подозрении на неходжкинскую лимфому).

Опухоли головного и спинного мозга — гетерогенная группа новообразований, которые локализуются в структурах головного и спинного мозга и различаются по гистологическому строению и степени злокачественности. Эти опухоли занимают второе место в структуре злокачественных новообразований в педиатрии, составляя 16–20%, и являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей. На 95% они представлены опухолями головного мозга, на 5% — опухолями спинного мозга. Заболеваемость опухолями головного и спинного мозга составляет 4 на 100 000. Показатель заболеваемости выше у мальчиков (4,2 на 100 000) по сравнению с девочками (3,8 на 100 000) [5].

Наблюдаются два пика заболеваемости опухолями головного мозга. Первый пик с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первое десятилетие жизни, второй наблюдается у взрослых с третьего-четвертого десятилетия жизни и достигает максимума к 60 годам. В структуре первого пика преобладают эмбриональные новообразования головного мозга и пилоидная астроцитома. С третьего десятилетия жизни резко повышается заболеваемость опухолями, типичными для взрослых, — супратенториальными глиомами.

Клинические проявления. Ведущими в клинике опухолей мозга являются симптомы повышенного внутричерепного давления — утренняя головная боль, рвота, косоглазие или другие расстройства зрения. Головная боль возникает утром, при вставании с постели, облегчается рвотой и снижается в течение дня. Рвота наблюдается у 80% больных с опухолью головного мозга. Осмотр глазного дна выявляет признаки отека диска зрительного нерва. У детей раннего возраста симптомы внутричерепной гипертензии приводят к макроцефалии.

В самом начале заболевания редкие рвоты в утренние часы, приносящие облегчение, родители связывают с погрешностью в питании и не обращаются к врачу. Повторная рвота у больных с опухолями головного мозга при отсутствии очаговой неврологической симптоматики часто является причиной таких ошибочных диагнозов, как гастрит и гастродуоденит, глистная инвазия, менингит.

Головную боль также некоторое время не связывают с опухолью, и врачи, в том числе неврологи, назначают лечение по поводу переутомления, вегетососудистой дистонии и других заболеваний. Лишь нарастание интенсивности и частоты головной боли является причиной для обследования.

При опухолях задней черепной ямки в клинической картине доминируют симптомы повышенного

внутричерепного давления. При опухолях в мозжечке отмечается нарушение походки и равновесия.

Опухоли полушарий мозга характеризуются очаговыми симптомами — судороги, выпадение полей зрения, нейропатия или дисфункция кортико-спинального тракта. Срединнорасположенные супратенториальные опухоли могут вызывать эндокринные нарушения — дизэнцефальный синдром (отставание в развитии и кахексия).

Около 15–45% первичных опухолей головного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимарные и герминативно-клеточные опухоли) метастазируют в другие отделы ЦНС. Неврологические нарушения при метастазах иногда нивелируют симптомы первичной опухоли.

Клинические симптомы опухолей спинного мозга — боли в спине (в 50% случаев), резистентность при сгибании туловища, спазм паравертебральных мышц, деформация спины (прогрессирующий сколиоз), нарушение походки, снижение рефлексов в верхних конечностях и увеличение в нижних, нарушение чувствительности в зависимости от уровня поражения, положительный симптом Бабинского, нарушение работы сфинктеров мочевого пузыря и/или анального. Симптомы компрессии спинного мозга усиливаются в лежачем положении и уменьшаются в положении сидя.

Диагностика опухолей головного и спинного мозга:

1. Магнитно-резонансная томография головного мозга и/или спинного мозга с контрастированием.
2. Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур.
3. Исследование уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур.
4. Исследование альфа-фетопротеина в спинномозговой жидкости при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур (при отсутствии внутричерепной гипертензии).
5. Исследование уровня хорионического гонадотропина в спинномозговой жидкости при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур (при отсутствии внутричерепной гипертензии).

Ретинобластома — наиболее частая внутриглазная злокачественная опухоль нейроэпителиального происхождения, поражающая сетчатку глаза. Встречается преимущественно в детском возрасте и составляет 2,5 — 4,5% злокачественных опухолей у детей. Ее частота — 0,29 — 0,31 на 100 000. Существенной зависимости заболеваемости от пола не отмечается. Средний возраст выявления ретинобластомы 21,2 мес жизни, при двустороннем поражении — 14,6 мес жизни, при одностороннем — 23,5 мес жизни.

Ретинобластома встречается в двух формах:

1. Генетическая (врожденная, 40%), при которой отмечается двустороннее мультифокальное поражение, является следствием генетических мутаций в половых клетках;
2. Спорадическая (60%) — характеризуется наличием одного опухолевого узла в одном глазу.

При первом варианте риск развития ретинобластомы у других детей в семье и в последующих поколениях, как правило, высокий (зависит от типа наследования мутаций), при втором — 6%. Риск наследования односторонней ретинобластомы увеличивается, если у пациента имеется предрасполагающая к данному заболеванию мутация.

Клинические проявления. Ретинобластома характеризуется быстрым ростом. Вследствие недостаточного кровоснабжения опухоль быстро некротизируется, в зонах некроза формируются кальцификаты. Метастазирует лимфогенным и гематогенным путем в околушные, подчелюстные, шейные группы лимфатических узлов, в кости черепа, трубчатые кости и печень.

Первоначально опухоль располагается в пределах сетчатки глаза, затем распространяется на сосудистую оболочку и стекловидное тело. Первым клиническим признаком является лейкокория — беловато-желтое свечение зрачка вследствие отражения света от поверхности опухоли. По мере роста формируется узел (один или несколько) серовато-беловатого цвета округлой формы, вдающийся в стекловидное тело. Острота зрения снижается и появляется косоглазие. В результате разрушения и прорастания трабекулярного аппарата глаза нарушается отток внутриглазной жидкости и повышается внутриглазное давление. Возникают боли в глазу, застойная инфекция, отек роговицы, расширение зрачка и отсутствие его реакции на свет. Обширные дистрофические изменения и некроз ткани опухоли ведут к возникновению воспалительных процессов (uveит, иридоциклит). Экзофтальм возникает вследствие отека клетчатки орбиты или при росте опухоли в глазницу. При распространении опухоли по глазному нерву в полость черепа возникают головная боль, тошнота, рвота.

Диагностика ретинобластомы:

1. Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры.
2. Ультразвуковое исследование орбит и глаз.
3. Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга с контрастированием.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов.

Нейробластома — эмбриональная злокачественная опухоль, возникающая из ганглиев пограничного симпатического ствола и хромаффинной ткани. В ос-

новном локализуется в забрюшинном пространстве (более 66%), реже — в заднем средостении (в 15%), также может располагаться на шее, лице и т.д.

В подавляющем большинстве случаев нейробластома выявляется у детей в возрасте первых двух лет жизни. В структуре злокачественных новообразований на ее долю приходится около 7%. Среднемировой уровень заболеваемости составляет 0,68 на 100 000, мальчики болеют несколько чаще [6].

Клинические проявления. Начальные клинические проявления нейробластомы не имеют специфичности. Однако необъяснимые приступы потливости, бледности кожных покровов, диарея и артериальная гипертензия должны настораживать педиатра. Эти симптомы могут быть проявлениями катехоламиновой интоксикации, характерной именно для нейробластомы, клетки которой продуцируют катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и их метаболиты (ванилилминдальную и гомованилиновую кислоты).

Развернутая клиническая картина нейробластомы определяется ее локализацией:

- нейробластома забрюшинного пространства пальпируется через переднюю брюшную стенку в виде бугристого, несмещаемого опухолевого узла;
- нейробластома малого таза вызывает нарушения акта дефекации и мочеиспускания;
- нейробластома средостения обычно выявляется случайно при проведении рентгенографии грудной клетки; при высоком расположении узла может отмечаться синдром Горнера;
- при распространении нейробластомы через межпозвоночное отверстие в позвоночный канал (опухоль типа «песочных часов» или «гантелеподобной» формы) и сдавлении ею спинного мозга развиваются вялые параличи нижних конечностей и органов малого таза.

Кроме того, для нейробластомы свойственны два специфических синдрома:

- синдром миоклонус-опсиклонус с полимиоклонией, мозжечковой атаксией, нарушением походки и опсиклонусом; чаще всего наблюдается при локализации нейробластомы в грудной клетке;
- профузная водянистая диарея, вызванная тем, что клетки опухоли вырабатывают вазоактивный интестинальный пептид.

Следует отметить, что у 50% больных к моменту диагностики уже имеются метастазы, которые могут проявиться болями в костях, проптозом глазницы или гриппоподобным синдромом.

Диагностика нейробластомы:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и зоны первичного опухолевого очага.

3. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага и/или компьютерная томография зоны первичного опухолевого очага.
4. Радиоизотопная диагностика костей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
5. Компьютерная томография органов грудной клетки.
6. Радиоизотопная диагностика с 123-йод-метайодбензилгуанидином.
7. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.

Нефробластома — высокозлокачественная эмбриональная опухоль, которая происходит из развивающихся тканей почек — метанефрогенетического роста. В структуре онкологической патологии у детей составляет 7%. Ее частота — 0,6 на 100 000. У девочек нефробластома встречается несколько чаще (1,12), чем у мальчиков (0,8).

Средний возраст детей с впервые установленной нефробластомой — 3,5 года. Как правило, она выявляется раньше, но иногда диагностируется и у более старших детей, очень редко — у взрослых [7].

Клинические проявления. Нефробластома у детей в течение длительного времени клинически почти не проявляется. Синдром малых признаков опухоли (общее недомогание, вялость, субфебрильная лихорадка, периодические боли в животе, желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипертензия) присутствует у большинства пациентов, однако обычно ни родители, ни врачи не придают ему существенного значения. Довольно часто увеличение размеров живота в комбинации с вялостью, потливостью и раздражительностью детей трактуется педиатрами как рахит.

Обычно первым, хотя и не ранним клиническим признаком заболевания является пальпируемая опухоль в животе, которую родители (реже врачи) обнаруживают случайно. Она гладкая, иногда крупнобугристая, плотная, безболезненная, умеренно подвижная. Макрогематурия встречается менее чем у 1/4 пациентов и считается проявлением прорастания опухоли в чашечно-лоханочную систему почки. Достаточно часто (в 25%) при осмотре выявляется артериальная гипертензия (вторичная), которая развивается вследствие гиперрениемии или распространения опухолевого тромба в нижнюю полую вену вплоть до правого предсердия. Иногда происходят подкапсульные разрывы опухоли, при которых имеет место клиническая картина «острого живота». Дифференциальная диагностика проводится, как правило, с другими опухолями живота и забрюшинного пространства, а также аномалиями почек (гидронефроз, поликистоз, дистопии).

Диагностический алгоритм при нефробластоме включает, кроме общеклинического обследования, следующие методы:

1. Лабораторные исследования с целью выявления анемии, гематурии, почечной недостаточности,

уровня катехоламинов в моче (для дифференциальной диагностики с нейробластомой).

2. Рентгенологические — экскреторная урография и рентгенография грудной клетки. Первая позволяет обнаружить характерные деформации чашечно-лоханочной системы и оценить функциональную способность обеих почек. Рентгенография грудной клетки проводится с целью выявления метастаз в легкие.

С помощью ультразвукового исследования измеряются размеры опухоли, что позволит в дальнейшем оценить эффективность лечения, выявляются опухолевые тромбы в почечной и полую вену.

Диагностика нефробластомы:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием и/или компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Реносцинтиграфия.

Гепатобластома. Первичные опухоли печени у детей являются относительно редкой патологией и составляют, по сведениям разных авторов, от 1 до 4% всех новообразований, встречающихся в детском возрасте. Данная патология характеризуется медленным развитием опухолевого процесса и отсутствием специфичных для этого заболевания жалоб.

Гепатобластома — наиболее частая злокачественная опухоль печени, которая развивается из эмбриональной плюрипотентной закладки. Опухоль имеет уникальное возрастное распределение. Отмечаются два возрастных пика заболеваемости: первый наблюдается при рождении или в первый месяц жизни, второй приходится на 16 — 18-й месяцы жизни. Гепатобластома встречается и у взрослых, хотя чрезвычайно редко. У детей старше 5 лет эта опухоль, как правило, отличается более агрессивным течением и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака. Чаще встречается у мальчиков: половое соотношение составляет от 1,5:1 до 2:1 [8].

Клинические проявления. Гепатобластома в большинстве случаев не имеет клинических проявлений, не считая пальпируемого в животе образования. Обычно отмечается тромбоцитоз, кроме того, установлено, что уровень альфа-фетопротеина сыворотки является первичным маркером опухоли, играющим важную роль в диагностике. Нормальный уровень — до 20 нг/мл — может повышаться в несколько тысяч раз.

Наиболее часто гепатобластома метастазирует в легкие и кости. Регионарные лимфоузлы печени поражаются чрезвычайно редко.

Диагностика гепатобластомы:

1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки.
4. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.

Герминогенные опухоли — составляют не более 3% злокачественных новообразований, встречаются с частотой 1 на 30 000—40 000 новорожденных. Злокачественные формы при рождении ребенка составляют лишь 2%, но с возрастом удельный вес их быстро увеличивается и к 6 мес жизни их доля в общей структуре возрастает до 50—70%.

По гистологической картине (классификация ВОЗ, 1985) герминогенные опухоли могут быть представлены клетками одного типа — семиномы, дисгерминомы, сперматоцитной опухоли (только в яичках), эмбрионального рака, опухоли желточного мешка (эндодермального синуса), полиэмбриомы, хориокарциномы или нескольких перечисленных типов в различных комбинациях. Все они, за исключением тератом, злокачественные или незрелые (потенциально злокачественные).

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от локализации опухоли и ее морфологического строения. Крестцово-копчиковая область является конечной точкой оседания примордиальных полипотентных герминогенных клеток, поэтому именно в ней наиболее часто локализуются герминогенные опухоли. Чаще всего они представлены зрелыми тератомами и состоят из зрелых тканей, производных всех трех зародышевых листков (кожа и ее придатки, кости, участки различных органов и т.п.). В том случае если один из компонентов опухоли представлен незрелой тканью (участки нейробластомы, рабдомиосаркомы и др.), тератома называется незрелой. Если в тератоме определяются фокусы опухоли желточного мешка, она относится к опухолям сложного строения. Как правило, эти опухоли располагаются кпереди от крестца и копчика, при больших размерах они распространяются из полости малого таза наружу между копчиком и анусом.

Опухоли яичников клинически проявляются в основном болями в животе, которые могут принимать характер острых при подкручивании ножки или разрыве опухоли. При больших размерах опухоли живот увеличивается в размерах, а при некоторых вариантах гистологического строения (дисгерминома, опухоль сложного строения) появляются признаки преждевременного полового развития или, наоборот, они отсутствуют в возрасте, когда уже должны быть. Симп-

томы опухолевой интоксикации (вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита и др.) возникают лишь при диссеминации опухолевого процесса.

Основной признак опухолей яичек — наличие пальпируемого образования в мошонке.

Диагностика герминогенных опухолей:

1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства.
2. Ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства и первичного опухолевого очага.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки.
4. Радиоизотопная диагностика костей.
5. Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови.
6. Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови.
7. Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови.
8. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.

Опухоли костей у детей составляют около 10% всех злокачественных новообразований, встречаются преимущественно на втором десятилетии жизни. От 50 до 70% всех наблюдений злокачественных опухолей костей приходится на долю остеосаркомы — основной нозологической единицы в этой группе заболеваний. Второе место по частоте встречаемости у детей занимает саркома Юинга (25%).

Остеосаркома — наиболее частая первичная опухоль костей у детей, занимает шестое место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Опухоль происходит из примитивной костьформирующей мезенхимы, характеризуется продукцией остеоида при злокачественной пролиферации веретенноклеточной стромы. Пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни. У мальчиков частота заболевания выше, тогда как в более раннем возрасте преимущественно болеют девочки (у которых в этот период костный возраст больше, чем у мальчиков) [9].

Клинические проявления. Главный клинический признак остеосаркомы — боль над пораженной областью. Боль тупая, постоянная, с постепенным нарастанием интенсивности. Характерным симптомом являются ночные боли. У 3/4 больных может присутствовать мягкотканый компонент. Конечность увеличена в объеме, часто выглядит отечной. Боль и увеличение объема приводят к нарушению функции. Длительность анамнеза составляет в среднем 3 мес. Характерно поражение метафизов длинных трубчатых костей. Наиболее часто (50%) опухоль локализуется в области коленного сустава — в дистальной части бедра и проксимальной части большеберцовой кости. Часто также поражаются проксимальная часть плечевой и бедренной кости, средняя треть бедрен-

ной кости. Поражение плоских костей, особенно таза, в детском возрасте встречается менее чем в 10%.

Остеосаркома обладает значительной тенденцией к развитию гематогенных метастазов. К моменту установления диагноза у 10–20% пациентов рентгенологически определяются макрометастазы в легких. Около 80% пациентов к моменту установления диагноза имеют микрометастазы в легких, не обнаруживаемые рентгенологически, иногда видимые при компьютерной томографии. Поскольку кости не имеют развитой лимфатической системы, раннее распространение остеосаркомы в регионарные лимфоузлы встречается редко, но если это имеет место, то считается плохим прогностическим признаком. Другие зоны метастазирования – кости, плевра, перикард, почки, ЦНС. Заболевание обладает и локальным агрессивным ростом, может распространяться на эпифиз и близлежащий сустав (чаще всего поражаются коленный и плечевой суставы), распространяясь вдоль внутрисуставных структур, через суставной хрящ, через перикапсулярное пространство или прямым путем вследствие патологического перелома и может образовывать не прилежащие к ней очаги-сателлиты – «skip»-метастазы.

Саркома Юинга состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы. В отличие от остеосаркомы она не продуцирует остеоид. Эта опухоль редко встречается у детей моложе 5 лет и у взрослых старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 10–15 лет.

Существует некоторая связь между возникновением саркомы Юинга и наличием скелетных аномалий (энхондрома, аневризальная костная киста и т.д.), аномалий мочеполовой системы (гипоспадии, редупликация почечной системы). В отличие от остеосаркомы ионизирующая радиация не ассоциируется с возникновением саркомы Юинга [10].

Клинические проявления. Клинические признаки саркомы Юинга – усиливающиеся боли, отек над пораженной областью с нарушением функции конечности. Опухоль обычно болезненная при пальпации, быстро увеличивается в размерах. Поражение периферических нервов может вызвать развитие неврологической симптоматики. Может возникать лихорадка различной степени. Мягкотканый компонент опухоли часто выражен значительно, чем костный очаг. В опухоли часто встречаются геморрагии и некрозы, что вызывает повышение местной температуры, эритему и имитирует неспецифическое воспаление, затрудняющее диагностику. Такая симптоматика позволяет в первую очередь предположить наличие остеомиелита.

Наиболее частая локализация саркомы Юинга – кости таза, бедро, большеберцовая кость, малоберцовая кость, ребра, лопатка, позвонки, плечевая кость. В противоположность остеосаркоме саркома Юинга

наиболее часто поражает плоские кости. В трубчатых костях опухоль локализуется преимущественно в диафизе и имеет тенденцию к распространению к эпифизам кости. В 91% случаев опухоль располагается интрамедуллярно, причем распространение по костномозговому каналу часто больше, чем по кости.

Рентгенологические признаки саркомы Юинга:

- деструкция кости («изъеденная молью») без четких границ, с тенденцией к распространению по костномозговому каналу;
- «луковичный периостит» – многослойный линейный периостит, который может сочетаться с игольчатым;
- в 5% случаев выявляется патологический перелом. При локализации опухоли в проксимальном участке бедренной кости патологический перелом возникает значительно чаще (более чем в 70%);
- при рентгенографии мягких тканей выявляется отчетливый мягкотканый компонент однородной структуры;
- поражение ребер часто сочетается с плевритом.

Но рентгенологические признаки не являются абсолютно патогномоничными. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими патологическими процессами в костях, в первую очередь с остеомиелитом, травмой, другими злокачественными опухолями (рабдомиосаркома, синовиальная саркома, лимфома, нейробластома).

Диагностика костных сарком:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием пораженной кости и смежных суставов.
3. Радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
4. Ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства.
5. Компьютерная томография органов грудной клетки, пораженной кости и смежных суставов.
6. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.
7. Рентгенография пораженной кости в двух проекциях (фронтальной и боковой) с масштабной разметкой.

Саркомы мягких тканей – гетерогенная группа злокачественных опухолей, первично расположенных в мягких тканях и имеющих мезенхимальное происхождения. В структуре злокачественных новообразований саркомы мягких тканей занимают 5-е место и 5% всех злокачественных опухолей детского возраста. У новорожденных и детей моложе 1 года данный вид опухолей наблюдается в 10–12% случаев.

Наиболее часто у детей встречаются: рабдомиосаркома (61%); экстраосальная саркома Юинга и периферическая нейроэктодермальная опухоль (8%); синовиальная саркома (7%); нейрофибросаркома, ангиосаркома (4%); фибросаркома (3%) и лейомиосаркома (2%), а также экстраосальные хондросаркома и остеосаркома, эпителиоидная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная гемангиоперицитома, злокачественная мезенхимомма, злокачественная шваннома, липосаркома и саркома без дополнительной характеристики. В 50% случаев рабдомиосаркомы локализируются в области головы и шеи, в 25–37% случаев – в области туловища и конечностей.

Клинические проявления. Визуально определяемая или пальпируемая опухоль – один из ранних симптомов заболевания, иногда выявляемый случайно. Клиническая картина определяется, главным образом, локализацией процесса.

- Туловище и конечности. Опухоль располагается в толще мышц, смещается в поперечном направлении, может врастать в подлежащую кость, при этом опухоль становится не смещаемой. Пальпаторно опухоль безболезненная, чаще гладкая, но может быть и бугристой, температура над ней обычно незначительно повышена. Кожа над опухолью не изменена, однако при новообразовании больших размеров может истончаться, приобретает багрово-синюшный оттенок, блеск, выраженный сосудистый рисунок. По мере роста или при локализации в дистальных отделах конечностей наблюдается болевой синдром, обусловленный сдавлением или прорастанием нервных стволов. Стойкая местная болезненность появляется при прорастании опухоли в кость, контрактура сустава – при прорастании в его оболочки.
- Голова и шея. При локализации саркомы мягких тканей в области орбиты на ранних стадиях опухолевого процесса наблюдается припухлость, экзофтальм. По мере роста новообразование может заполнять полость орбиты, прорастать в глазное яблоко, вызывая снижение зрения вплоть до полной потери.
- Носоглотка. Один из первых симптомов – нарушение носового дыхания, сопровождающееся слизисто-гнойными выделениями с неприятным запахом, гнусавость голоса. Болевой синдром, как правило, возникает при поражении костей, заполнении опухолевыми массами гайморовых пазух, прорастании в клетки решетчатого лабиринта. Также может присоединяться серозный отит.
- Среднее ухо. Одним из первых проявлений является болевой синдром, локализованный в ухе. При обтурировании опухолью слухового прохода присоединяется потеря слуха. Может определяться отечность в заушной области, паралич лицевого нерва, слизисто-гнойные выделения из слухового прохода.

- Ротоглотка. Одними из ранних являются симптомы нарушения глотания, дыхательной функции.
- Влагалище. На начальных стадиях протекает с симптомами, характерными для вульвита, вагинита, кондиломы, полипов: выделения из половых путей (желтоватого цвета, кровяные, с примесью гноя и неприятным запахом), зуд в области влагалища, боли в области наружных половых органов. По мере обтурации уретры присоединяются симптомы затрудненного мочеиспускания, дизурические явления. При осмотре иногда обнаруживаются новообразования красного цвета.
- Мочевой пузырь. Наиболее часто локализуется в области шейки или треугольника Литтля. Опухоль характеризуется быстрым экзофитным ростом, прорастает стенки мочевого пузыря, предстательную железу. Появляются частые позывы к мочеиспусканию, тенезмы без мочеиспускания. Может наблюдаться гематурия, в том числе профузная. При присоединении вторичной инфекции развивается пиурия, которая сопровождается нарастанием дизурии, болезненным мочеиспусканием. Может развиваться частичная или полная задержка мочи, обусловленная обтурацией опухолью шейки мочевого пузыря.
- Яичко. Проявляется безболезненным уплотнением с неровными контурами в области ткани органа. По мере роста опухоли увеличиваются размеры яичка, его уплотнение, нарастает отечность мошонки, надлобковой области.
- Грудная и брюшная полости, забрюшинное пространство. При данных локализациях симптомы обусловлены прорастанием опухоли в окружающие ткани и сдавлением магистральных и центральных вен, артерий. При сдавлении верхней полой вены отмечается одышка, акроцианоз, головокружение. Также могут присоединяться симптомы непроходимости кишечника, болевой синдром, диспепсические явления, мелена.

Диагностика саркомы мягких тканей:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага.
3. Ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
6. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.

Заключение

Несмотря на кажущуюся редкость патологии, педиатры должны владеть базовыми знаниями по диагностике и дифференциальной диагностике онко-

логических заболеваний и схожих по проявлениям патологических состояний у детей, ориентироваться в некоторых тонкостях лечебно-диагностической тактики при них [11].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. *Онкопедиатрия* 2017; 4 (2): 91–104. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703 [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Kupееva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. *Onkopediatriya* 2017; 4 (2): 91–104. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703. (in Russ)]
2. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М: Издательская группа РОНЦ, 2012; 681. [Pediatric oncology. National leadership. M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova (eds). Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2012; 681. (in Russ)]
3. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Пона А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (4): 302–308. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635 [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Pona A.V., Valiev T.T., Kurdyukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by protocol ALL IC-BFM 2002. *Onkopediatriya* 2016; 3 (4): 302–308. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635. (in Russ)]
4. Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Юхта Т.В., Зубаровская Л.С., Желудкова О.Г., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (1): 24–35. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526 [Gevorgyan A.G., Morozova E.V., Kazantsev I.V., Punanov Yu.A., Safonova S.A., Yukhta T.V., Zubarovskaya L.S., Zheldukova O.G., Afanas'ev B.V. High-dose polychemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in children with malignant tumors of the central nervous system. *Onkopediatriya* 2016; 3 (1): 24–35. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526. (in Russ)]
5. WHO classification of tumours of the central nervous system. D. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee (eds). Revised 4th edition. 2016; 408.
6. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nrc3526
7. Kieran K., Williams M.A., McGregor L.M., Dome J.S., Krasin M.J., Davidoff A.M. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 149–153.
8. Yuan X.J., Wang H.M., Jiang H., Tang M.J., Li Z.L., Zou X., Fang Y.J., Pan C. et al. Multidisciplinary effort in treating children with hepatoblastoma in China. *Cancer Lett* 2016; 375 (1): 39–46.
9. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M. et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015; 26 (2): 407–414. DOI: 10.1093/annonc/mdu526.
10. Bacci G., Forni C., Longhi A. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40 (1): 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.08.022
11. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Турабов И.А. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (2): 67–79. DOI: 10.15690/onco.v3i2.154 [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Turabov I.A. The results of the external audit of medical care for children with cancer in one of the regions of the Russian Federation. *Onkopediatriya* 2016; 3 (2): 67–79. DOI: 10.15690/onco.v3i2.154. (in Russ)]

Поступила 19.06.17

Received on 2017.06.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.