

На правах рукописи

РОСТОРГУЕВ Эдуард Евгеньевич

**ГРУППЫ РИСКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ**

14.00.14 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2008

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УЧРЕЖДЕНИИ
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»

(директор института – академик РАН и РАМН, профессор **Ю.С. Сидоренко**)

Научный руководитель

– кандидат медицинских наук
С.В. Григоров

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук,
профессор **Ю.В. Пржедецкий**

– кандидат медицинских наук
Л.Д. Сем

Ведущая организация:

– Волгоградский государственный
медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2008 г. в ___ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.083.01 при Федеральном государственном учреждении «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий» (344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий».

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Неродо

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. У детей новообразования головного мозга занимают первое место по частоте встречаемости среди солидных злокачественных опухолей и стоят на втором месте среди причин смертности от всех опухолей детского возраста, что во многом определяет социальное значение детской нейроонкологии в целом (Афанасьев Б.Ф. и соавт., 2002).

Ранняя диагностика внутримозговых опухолей имеет решающее значение в исходах лечения. Однако в силу широких компенсаторных возможностей головного мозга в детском возрасте заболевание манифестирует, как правило, при значительном объеме опухоли. Первичным проявлением опухолевого процесса центральной нервной системы у детей нередко выступают различные висцеральные симптомы изолированно, либо в сочетании с гипертензионной и очаговой неврологической симптоматикой (Шаверский А.В., 2003; Медяник И.А. и соавт., 2005; Алиходжаева Г.С., 2006; Берстнев В.П. и соавт., 2006).

У детей отмечается генетическая обусловленность и генетическая предрасположенность к опухолевому росту. Известно, что около двух третей всех солидных доброкачественных опухолей у детей имеет дизонтогенетическое происхождение, т.е. связаны с тканевыми пороками развития пораженного опухолью органа, при этом всегда отмечается тесная связь дизонто- и онкогенеза (Черствой Е.Д. и соавт., 2002; Борисова И.А., 2003; Сидоренко Ю.С., 2004).

Применительно к опухолям центральной нервной системы считается, что нейроэктодермальные опухоли возникают вне прямой зависимости от предшествующих грубых пороков развития или грубых повреждений нервной ткани, однако порочность развития мозга может наблюдаться и при малых аномалиях развития в области головы, лица и конечностей (Клосовский Б.Н., 1960; Бадалян Л.О., 1975; Ходос Х.Г., 1984; Барашнев Ю.И., 1991; Зелинская Д.И., 1995; Барашнев Ю.И., 2001), а исследованиями А.А. Хардикова в 1987 г. впервые получены данные о тесной связи малых аномалий развития с изменением генетического аппарата.

Целью проведенного исследования явилось улучшение результатов ранней диагностики и лечения опухолей центральной нервной системы и формирование групп риска развития опухолей головного мозга у детей.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Изучить пре- и антенатальные факторы риска развития опухолей головного мозга у детей.
2. Изучить постнатальные маркеры текущего бластоматозного процесса центральной нервной системы.
3. Сформировать модель риска развития опухолей головного мозга в детском возрасте.

Научная новизна работы. Впервые проведен сравнительный анализ малых аномалий развития, изменений дерматоглифики у детей с опухолями головного мозга, в сравнении с детьми, не имеющими нейроонкологической патологии (заявка на изобретение №2007143365/14(047493), приоритет от 22.11.07 г.).

Впервые показано, что у детей с опухолями головного мозга пре- и антенатальные воздействия формируют неизменяемые в процессе роста ребенка признаки в виде малых аномалий развития и дерматоглифические девиации.

Впервые сформулирована модель индивидуального риска развития опухоли головного мозга в детском возрасте на основе анализа малых аномалий развития, изменений дерматоглифики, патологии пре- и антенатального развития (заявка на изобретение №2008105679/14(006154) приоритет от 14.02.2008 г.).

Практическая ценность работы. В педиатрическую, нейрохирургическую и неврологическую практику внедрен метод расчета индивидуального риска развития опухоли головного мозга в детском возрасте.

Полученные данные могут быть использованы в качестве рекомендаций для проведения диспансеризации детей, а также формирования нейроонкологической настороженности у педиатров, неврологов, нейрохирургов, планирования сроков и частоты выполнения методов нейровизуализации у детей, попавших в группы среднего или высокого риска.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения детской онкологии и отделения нейрохирургии ФГУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону, в отделениях детской неврологии и нейрохирургии ГУЗ «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону, на кафедре неврологии с курсом нейрохирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, в научно-исследовательском институте нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова.

Основные положения диссертации включены в лекционные разделы кафедры онкологии ФГУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону, кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии и кафедр научно-исследовательского института нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У ребенка возможен подсчет индивидуального риска развития опухоли головного мозга на основании коэффициентов весомости признаков, включающих в себя факторы пре- и антенатального риска и выявляемых малых аномалий развития.

2. Комплекс малых аномалий развития, неизменяемый в процессе роста ребенка, имеет определенное диагностическое значение в созданной модели индивидуального риска развития опухоли центральной нервной системы.

3. При включении ребенка в группы повышенного риска требуется нейроонкологическая настороженность с периодическим выполнением методов нейровизуализации, в зависимости от степени риска развития опухоли головного мозга.

Апробация работы. Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Ростовского научно-исследовательского онкологического института 24 апреля 2008 года.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 7 работ, одна из них – в рецензируемом ВАК издании.

Поданы заявки на изобретение: №2007143365/14 (047493), приоритет от 22.11.07 и №2008105679/14(006154) приоритет от 14.02.2008 г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав с изложением и обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 123 отечественных и 59 иностранных источников. В диссертации приводится 8 формул. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 31 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования. В настоящей работе осуществлен анализ результатов клинико-anamnestического исследования, проведенного у 57 пациентов с опухолями головного мозга в возрасте до 18 лет.

С целью сравнения полученных результатов с популяционной выборкой, обследована сопоставимая по полу и возрасту группа детей в количестве 76 человек с острой травмой центральной нервной системы.

Использовали изучение историй болезни, проводили клинико-anamnestический анализ данных карт развития ребенка (ф. №26-У). Проводимое клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр, оценку неврологического статуса.

Уточнение диагноза в дооперационном периоде проводилось с использованием методов нейровизуализации (рентгеновская компьютерная томография, магнитно - резонансная томография, нейросонография) и последующей гистологической верификацией в послеоперационном периоде.

Разработан протокол оценки пре- и антенатального этапа развития пациента. Выявляемые при осмотре пациента малые аномалии развития классифицировали согласно международных критериев четко распознаваемых врожденных морфогенетических вариантов развития (EUROCAT) (Pinsky L., 1985).

При дерматоглифическом исследовании у детей оценивались собственно патологические изменения структур рельефа кожи пальцев в виде гипоплазий,

дисплазий и белых линий. Проводили расчет степени исчерченности ладони по предложенной нами методике подсчета индекса интенсивности исчерченности ладони (заявка на изобретение № 2007143365/14(047493), приоритет от 22.10.07 г.).

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни, в зависимости от типа распределения показателей. Для выяснения значимости различных факторов, способствующих развитию опухолей головного мозга, был проведен статистический анализ с применением двухвходовых таблиц сопряженности и расчитыванием критерия независимости χ^2 Пирсона (Гублер Е.В., 1978).

Исходя из неоднозначности принятия диагностического решения, нами был избран вероятностно-статистический подход на основе теоремы Байеса и ее приложений. Применительно к состояниям больных, формула Байеса позволяла рассчитать вероятность каждого из возможных состояний, если обнаружен определенный набор биоединиц и известны априорные вероятности состояний (Зайцев В.М. и соавт., 1999). Под биоединицами и биопоказателями мы понимали данные пре- и антенатального этапа развития пациента, наличие качественного и количественного состава малых аномалий развития.

Наличие взаимосвязи между факторами оценивали по многофакторной схеме дисперсионного анализа. Обоснованность проведения факторного дисперсионного анализа проверяли по критериям Cochran и Bartlett (Флетчер Р. и соавт., 1998). Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft) (Боровиков В.П., 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения фактического материала выяснено, что у 33 пациентов опухоли головного мозга встречались от 4 до 12 лет, что составляло 57,9% от всех опухолей центральной нервной системы до 18 лет.

В возрасте от 4 до 7 лет опухоли головного мозга встречались у мальчиков в 13 наблюдениях (22,8%), а у девочек – лишь в 2 случаях (3,5%) ($p < 0,05$).

Морфологические варианты опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей соответствовали современным литературным данным и в 47 случаях (82,5%) были представлены опухолями из нейроэпителиальной ткани. У 6 больных (10,1%) встречались истинно дизэмбриогенетические опухоли - герминомы и краниофарингиомы.

Опухоли расположенные субтенториально встречались в 40 случаях (70,2%), а супратенториальная локализация поражения – лишь у 17 больных (29,8%).

Следует отметить, что супратенториальные опухоли имели склонность к расположению вдоль средней линии. Так, в 10 случаях (17,5% всех наблюдений) опухоли располагались в вентрикулярно-перивентрикулярной, пинеальной или гипофизарной области, и лишь у 6 (10,5%) была отмечена полушарная локализация поражения.

Таким образом, опухоли средней линии головного мозга у детей в совокупности составили 87,7% (50 пациентов), что согласуется с данными литературы о своеобразии локализации опухолей ЦНС в детском возрасте.

В исследуемой выборке пациентов средний объем впервые диагностированной опухоли по данным рентген-компьютерной томографии (РКТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) составил 64,2 см³. Более того, сопоставление объемов впервые выявленной опухоли ЦНС в сериях наблюдений в 1992–1997 гг. (n=21) и 2004–2007 гг. (n=36) не выявил тенденции к уменьшению размеров первично диагностированной опухоли головного мозга.

При сравнении данных исследования с сериями наблюдений, проведенных в «докомпьютерную» эру диагностики выяснено, что процент неверных диагнозов и процент поздней диагностики опухолей ЦНС практически не изменился.

При анализе первичных диагнозов на поликлиническом этапе выявлено, что детям с верифицированной позже опухолью головного мозга в 40 случаях (70,1%) устанавливались ошибочные диагнозы: дискенезии желчевыводящих путей, лямблиоза, глистной инвазии, анемии, арахноидита, менингоэнцефалита.

Опухоль головного мозга (ОГМ) на поликлиническом этапе была заподозрена лишь у 17 больных (29,8%). При этом диагноз обычно не включал топическую компоненту опухоли мозга.

16 детей (28,1%) с опухолями головного мозга поступали в стационар в стадии выраженной декомпенсации заболевания, когда уровень сознания соответствовал сопору или коме различной степени выраженности.

Преобладание общемозговой симптоматики у 42 пациентов (73,7%) над очаговыми выпадениями было связано с развитием гидроцефального синдрома различной степени выраженности. Очаговые симптомы были четко очерчены лишь у 15 больных в старшей возрастной группе (26,3%).

При анализе пренатальных факторов воздействия обнаружено, что контакты отца с профессиональными вредностями до зачатия в основной группе отмечены у 18 пациентов (31,6%), в контрольной группе – у 4 (5,3 %) ($p < 0,01$). Контакты матери с профессиональными вредностями до беременности в основной группе отмечены у 18 (31,6%) больных, а в контрольной группе – у 6 (7,9%) ($p < 0,01$).

Наиболее значимая группа представлена родителями, контактирующими с лакокрасочными материалами – 10 (27,7%). У 8 (22,2%) наблюдались постоянные контакты с клеевыми композициями на производстве обуви. В таком же количестве зафиксированы контакты родителей с пестицидами, с продуктами нефтяной промышленности на бензозаправочных станциях – в 6 случаях (16,6%), с радиоактивными технологиями производств военно-промышленного комплекса – в 3 случаях (8,3%), в цеху вредного производства химического предприятия – в 1 наблюдении (2,7%).

При анализе антенатального этапа развития пациентов выяснено, что контакты матери с профессиональными вредностями во время беременности в основной группе отмечены в 15 наблюдениях (26,3%), а в контрольной группе – лишь в 6 (7,9%) (рис. 1).



Рис. 1. Изменение пре - и антенатальных факторов риска у детей с опухолями головного мозга по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$)

Токсикоз I половины беременности у матерей в основной группе наблюдался в 36 наблюдениях (63,2%), тогда как в контрольной группе – в 28 случаях (36,8%) ($p < 0,05$). Токсикоз II половины беременности в основной группе наблюдался в 23 (40,4%), а в контрольной группе – в 14 (18,4%) ($p < 0,05$). Угроза прерывания беременности в I и/или II половине беременности в основной группе наблюдалась в 14 (24,6%), в контрольной группе – в 16 (21,1%) ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе в период антенатального развития плода наблюдалось повышение температуры тела выше 38°C в I половине беременности в 22 случаях (38,6%), в то время как в контрольной группе этот показатель отмечен в 4 наблюдениях (5,3%) ($p < 0,001$).

Анализ социально ориентированных факторов течения I половины беременности (см. рис. 1) выявил, что в группе детей с ОГМ матери планировали данную беременность в 25 наблюдениях (43,9%), в контрольной группе детей беременность планировалась в 60 случаях (78,9%) ($p < 0,05$). Желанность ребенка в основной группе наблюдений отмечена у 29 пациентов (50,9%), в то время как в контрольной группе данный показатель составил 68 (89,5%) ($p < 0,05$). Срок установления беременности у матерей основной группы составил $8,6 \pm 0,76$ недель, в контрольной группе – $5,3 \pm 0,68$ недели ($p < 0,05$).

При анализе эпизодов заболеваний у пациентов на 1-м году жизни, установлено, что в основной группе средняя частота эпизодов острой респираторно-вирусной инфекции составила $6,56 \pm 0,34$, что соответствует критерию «часто болеющий ребенок» и, косвенно, свидетельствует об иммунологической недостаточности, в то время, как в контрольной группе этот показатель составил $3,24 \pm 0,23$ ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании из 77 четко распознаваемых малых аномалий развития (МАР) выделены 27, имеющие достоверное отличие от контрольной группы (рис. 2).

С достоверностью $p < 0,001$ в группе с ОГМ встретились следующие МАР – плоская переносица, высокое готическое небо, гетерохромия радужки,

асимметрия ушных раковин (по размеру, форме, расположению), приращение мочек ушей, оттопыренные уши, трихомегалия.



Рис. 2. Прирост малых аномалий развития у детей с опухолями головного мозга по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$)

С достоверностью $p < 0,01$ в группе с ОГМ встречались малые аномалии развития: аномалии зубочелюстной системы, асимметрия разреза глаз, дисплазия тазобедренных суставов, сандалевидная щель, пятна «кофе с молоком», невусы, выступающий лоб, искривление носовой перегородки, открытые ноздри вверх, упрощенная форма ушных раковин.

С достоверностью $p < 0,05$ в группе с ОГМ встречались следующие малые аномалии развития: уплощенная форма затылка, гипотрихоз, низкий рост волос на шее, низкий рост волос на лбу, короткая шея, широкое пупочное кольцо, гемангиомы кожи, витилиго, арахнодактилия и ротированные назад уши.

При оценке дерматоглифических изменений (табл. 1, рис. 3) у пациентов выявлена встречаемость дисплазий развития в группе с опухолями головного мозга. В одном наблюдении встретилась четырехпальцевая борозда, характерная для болезни Дауна. В контрольной группе дисплазии гребнеобразования и нарушения формирования борозд не встречались.

Показатель индекса интенсивности исчерченности ладони (ИИИЛ) в группе с опухолями головного мозга составил $7,69 \pm 0,35$, и был достоверно выше контрольного значения на 104% ($p < 0,001$).

Частота встречаемости косых, поперечных или продольных разрывов папиллярных гребней (белые линии) на 10 пальцах кистей рук в группе с ОГМ составила $11,24 \pm 1,7$, прирост данного показателя относительно контрольной группы – 271% ($p < 0,001$).

Таблица 1

Количественные показатели пальмоскопии в контрольной и в группе с опухолями головного мозга у детей

Показатели	Контрольная группа (n=76)	Больные с ОГМ (n=57)
ИИИЛ, правая кисть, усл. ед.	$3,59 \pm 0,26$	$7,72 \pm 0,07^*$
ИИИЛ, левая кисть, усл. ед.	$3,75 \pm 0,25$	$7,61 \pm 0,07^*$
ИИИЛ на двух руках, усл. ед.	$3,77 \pm 0,25$	$7,60 \pm 0,35^*$
Абс. ч. белых линий на 10 пальцах рук	$3,03 \pm 0,73$	$11,24 \pm 1,7^*$
Абс. ч. дисплазий гребнеобразования	0	5
Четырехпальцевая борозда	0	1

Примечание: * выделены достоверные различия между группами при $p < 0,001$

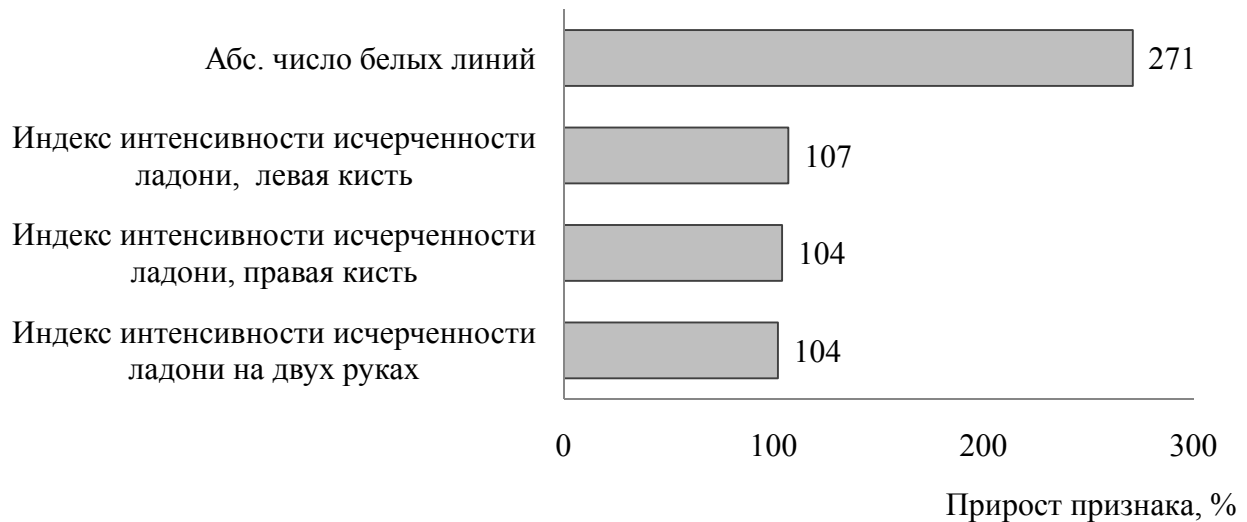


Рис. 3. Прирост патологических маркеров дерматоглифики у детей с опухолями головного мозга по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$)

Таким образом, если при изолированной оценке дерматоглифических изменений получен индекс интенсивности исчерченности ладони более 7, а частота встречаемости продольных, поперечных или косых разрывов папиллярных гребней (белые линии) – более 11, ребенок попадает в группу повышенного риска развития опухоли головного мозга.

Параллельно с использованием двухвходовых таблиц нами выявлена значимость пре- и антенатальных факторов риска, наличия маркеров дизонтогенеза – малых аномалий развития у детей, с опухолями головного мозга по критерию независимости Пирсона (χ^2):

с достоверностью $p < 0,001$ – широкая переносица, искривление носовой перегородки, высокое готическое небо, гетерохромия радужки, асимметрия расположения ушных раковин, приращение мочек ушей, упрощенная форма ушей, оттопыренные уши, трихомегалия, гипотрихоз;

с достоверностью $p < 0,001$ – повышение температуры тела выше 38°C в I половине беременности, отсутствие планирования данной беременности;

с достоверностью $p < 0,01$ – дисплазия тазобедренных суставов, пятна кофе с молоком, невусы;

с достоверностью $p < 0,01$ – контакты отца с профессиональными вредностями до зачатия, контакты матери с профессиональными вредностями до и во время беременности;

с достоверностью $p < 0,05$ – выступающий лоб, открытые ноздри вверх, аномалии зубочелюстной системы, асимметрия разреза глаз, ротированные назад уши, сандалевидная щель, арахнодактилия, гемангиомы, низкий рост волос на лбу, низкий рост волос на шее, короткая шея, широкое пупочное кольцо;

с достоверностью $p < 0,05$ – токсикоз I половины беременности, токсикоз II половины беременности, контакты матери с профессиональными вредностями во время данной беременности, угроза прерывания беременности.

В дальнейшем, с целью стратификации предикторов развития опухолей головного мозга у детей был проведен анализ их в совокупности друг с другом и построена модель риска возникновения ОГМ на основе исследованных признаков.

Методом дискриминантного анализа рассчитана функция (1):

$$F1 = A + a_1 * X1 + \dots + a_{26} * X26, \quad (1)$$

где A – свободный член уравнения равный **3,9**, a_1 - a_{26} - коэффициенты при соответствующих значениях показателей **X1-26**. При этом, наличие признака в модели ранжируется как 1, а его отсутствие – как 0.

Для прогнозирования развития опухолей головного мозга у детей установлены пороговые значения коэффициентов дискриминантной функции $F1$ (табл. 2).

Таблица 2

Пороговые значения функции $F1$ для прогноза развития опухолей головного мозга у детей

Риск развития	$F1$
Высокий	7,1 и выше
Средний	5,1-7
Низкий	5 и ниже

Значения коэффициентов дискриминантной функции для прогнозирования развития опухолей головного мозга у детей представлены в таблице 3.

Таблица 3

Значения коэффициентов дискриминантной функции F1 (ai) для прогнозирования развития опухолей головного мозга у детей

Показатели		Коэффициенты ai для дискриминантной функции F1	
Малые аномалии развития, патология пре- и антенатального этапа развития	X 1	Гетерохромия радужки	0,589
	X 2	Приращение мочки ушей	0,459
	X 3	Трихомегалия	0,387
	X 4	Высокое небо	0,282
	X 5	Асимметрия ушей (по размеру, форме, расположению)	0,270
	X 6	Повышение температуры тела выше 38 ⁰ С в I половине беременности	0,265
	X 7	Широкая переносица	0,153
	X 8	Встречаемость ротированных назад ушных раковин	0,141
	X 9	Гипотрихоз	0,124
	X 10	Контакты отца с проф. вредностями до беременности	0,117
	X 11	Пятна «кофе с молоком»	0,106
	X 12	Невусы	0,094
	X 13	Асимметрия размеров глаз	0,092
	X 14	Контакты матери с проф. вредностями до беременности	0,091
	X 15	Дисплазия тазобедренных суставов	0,082
	X 16	Выступающий лоб	0,081
	X 17	Открытые ноздри носа	0,081
	X 18	Токсикоз I половины беременности	0,078
	X 19	Сандалевидная щель	0,070
	X 20	Гемангиомы	0,070
	X21	Искривление носовой перегородки	0,068
	X22	Токсикоз II половины беременности	0,062
	X 23	Низкий рост волос на лбу	0,059
	X 24	Контакты матери с проф. вредностями во время беременности	0,058
Данные пальмо-скопии	X25	Индекс интенсивности исчерченности ладони более 7	0,377
	X26	Частота встречаемости продольных, поперечных или косых разрывов папиллярных гребней более 11	0,127
Постоянный член уравнения (A)		3,9	

Так, при $F1$ более 7,1 риск возникновения опухоли головного мозга высокий (вероятность 0,61–1,0). При $5,1 < F1 < 7,0$ ожидается умеренный прогноз развития опухоли головного мозга (вероятность 0,3–0,5). При $F1 < 5,0$ прогноз возникновения опухоли головного мозга низкий (вероятность 0–0,2).

Распределение индивидуальных значений $F1$ по риску возникновения опухоли головного мозга в детском возрасте представлено на рис. 4.

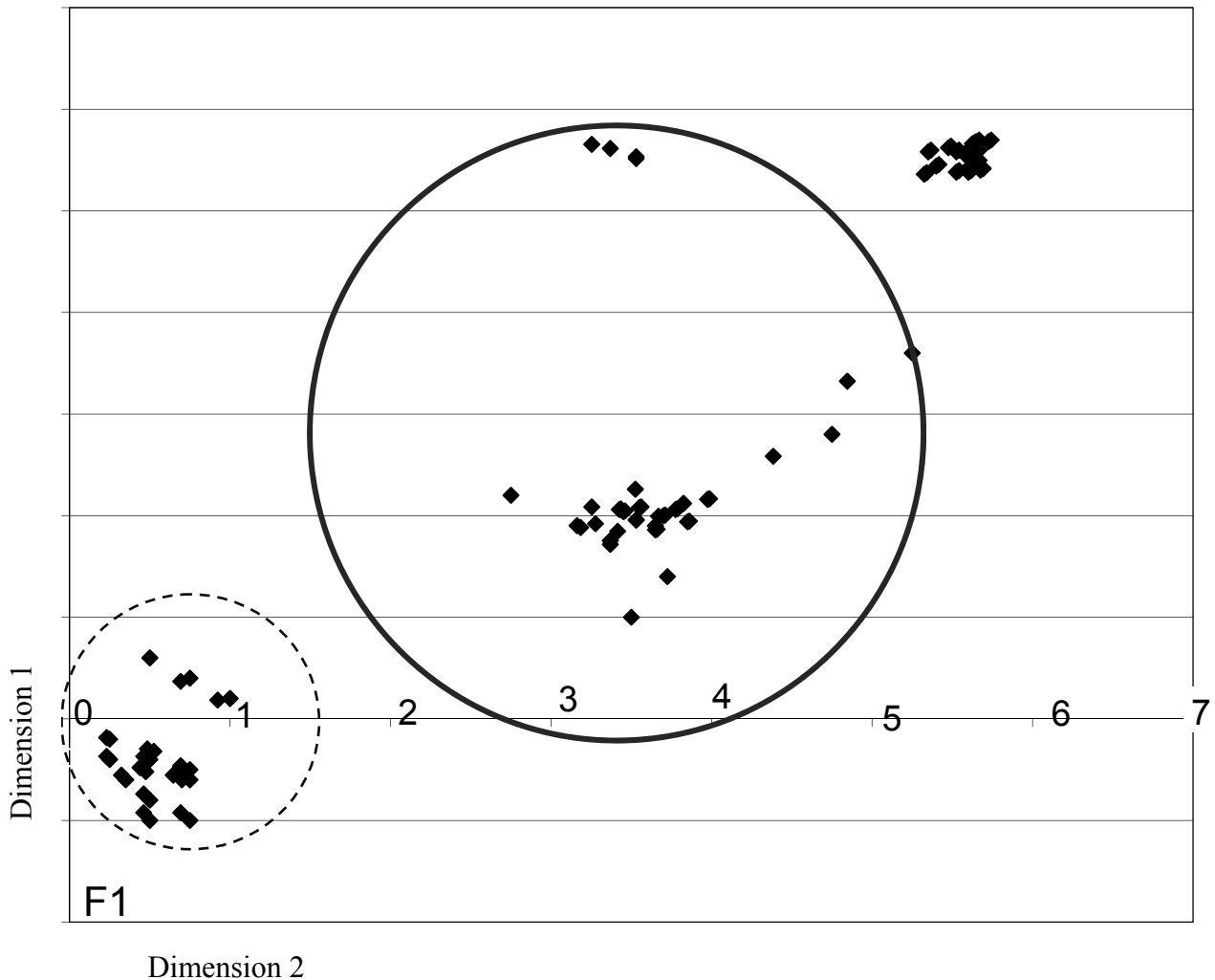


Рис. 4. Распределение индивидуальных значений дискриминантных функций ($F1$) по риску возникновения опухоли головного мозга в детском возрасте. Пунктирной линией обозначены дети контрольной группы, сплошной линией – дети со средним риском развития опухоли, двойной сплошной – дети с высоким риском развития опухоли.

При анализе пациентов, попавших в группы среднего и высокого риска по развитию опухоли головного мозга выяснено, что группа высокого риска в 78% была представлена больными с нейрофиброматозом Реклингхаузена и туберозным склерозом Бурневиля, что еще раз подтверждает вклад «классических»

гамартонеопластических синдромов в развитие опухолей ЦНС у детей и работоспособность сформулированной нами модели риска развития ОГМ у детей.

Схема формирования опухолей головного мозга у детей на наш взгляд представляется следующим образом (рис. 5).



Рис. 5. Возможная схема формирования опухолей центральной нервной системы в детском возрасте

Воздействие пренатальных факторов риска в виде контактов матери или отца с профессиональными вредностями до беременности, вызывает мутации половых хромосом.

Аntenатальные факторы риска в виде повышения температуры тела у матери выше 38°C в I половине беременности, контакты матери с профессиональными вредностями во время беременности, токсикоз I или II половины беременности воздействует на нейроонтогенез, а именно на стволовые клетки мозжечка или стволовые клетки перивентрикулярной области мозга. Первичное или вторичное действие любого из этих факторов нарушает морфогенетический гомеостаз.

Далее в результате фенотипической реализации возникают как различные, так и однотипные, или одинаковые изменения в виде малых аномалий развития, пороков развития или формируются внешние признаки гамартонепластических и других нейроонкогенных синдромов.

Латентный период или дополнительное влияние постнатальных факторов изменяет механизмы регуляции клеточного цикла с потерей генетической стабильности и в некоторых случаях приводит к развитию опухолей срединных структур головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами пре- и антенатального риска для возможного развития опухоли головного мозга в детском возрасте являются контакты отца или матери с пестицидами, парами бензина, продуктами лакокрасочного производства и клеевыми композициями. Так, контакты отцов с профессиональными вредностями до зачатия в группе детей с опухолями центральной нервной системы на 26,3% больше ($p < 0,01$); контакты матери с профессиональными вредностями во время беременности в группе детей с опухолями головного мозга на 18,4%, а до беременности на 23,7% больше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

2. Для возможного развития опухоли головного мозга в детском возрасте имеют значение статистически достоверные социально-ориентированные и эндогенные антенатальные факторы риска у матери ребенка: отсутствие желанности ребенка ($p < 0,05$), отсутствие планирования данной беременности ($p < 0,05$), поздний срок установления беременности ($p < 0,05$), токсикоз I и/или II половины беременности ($p < 0,05$), угроза прерывания беременности ($p < 0,05$), повышение температуры тела у матери во время первой половины беременности выше 38°C ($p < 0,001$).

3. Малые аномалии развития и изменения дерматоглифики являются маркерами нарушенного нейроонтогенеза или болезни, увеличивающей риск развития опухолей головного мозга. Это подтверждается достоверным ($p < 0,001$) увеличением у детей с опухолями центральной нервной системы количества малых аномалий развития ($7,94 \pm 0,32$ против $0,89 \pm 0,22$ в контрольной группе), достоверным повышением индекса интенсивности исчерченности ладони на 104% ($p < 0,001$) и увеличением встречаемости продольных, поперечных или косых разрывов папиллярных гребней (белых линий) на 271% ($p < 0,001$).

4. Каждый маркер нарушенного нейроонтогенеза имеет определенное клиническое значение, что подтверждается различной удельной значимостью изученных признаков в построенной математической модели риска развития опухоли головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анализируя пре- и антенатальный этап развития ребенка, а при внешнем осмотре выявив малые аномалии развития, необходимо проводить расчет риска развития опухоли головного мозга в детском возрасте по формуле:

$$F1 = A + a_1 * X1 + \dots + a_{26} * X26,$$

где A – свободный член уравнения равный **3,9**, a_1 - a_{26} - коэффициенты при соответствующих значениях показателей X **1-26**. При этом, наличие признака в модели ранжируется как **1**, а его отсутствие – **0**.

Показатели (**X1-26**), при соответствующих коэффициентах (**a₁-a₂₆**) приведены ниже, в порядке убывания: гетерохромия радужки (0,589), приращение мочек ушей (0,459), индекс интенсивности исчерченности ладони на двух руках (0,377), трихомегалия (0,187), высокое небо (0,182), асимметрия ушей по размеру, форме, расположению (0,170), повышение температуры тела выше 38°С в первой половине беременности (0,165), плоская переносица (0,153), ротированные назад уши (0,141), число белых линий на 10 пальцах кистей рук (0,127), гипотрихоз (0,124), контакты отца с проф. вредностями до беременности (0,117), пятна «кофе с молоком» (0,106), невусы (0,094), асимметрия размеров глаз (0,092), контакты матери с проф. вредностями до беременности (0,091), дисплазия тазобедренных суставов (0,082), выступающий лоб (0,081), открытые ноздри носа (0,081), токсикоз первой половины беременности (0,078), сандалевидная щель (0,070), гемангиомы (0,070), искривление носовой перегородки (0,068), токсикоз второй половины беременности (0,062), низкий рост волос на лбу (0,059), контакты матери с профессиональными вредностями во время беременности (0,058).

Для прогнозирования риска развития опухоли головного мозга установлены пороговые значения коэффициентов:

при $F1 \geq 7,1$ – риск возникновения высокий (вероятность 0,61–1,0);

при $5,1 < F1 < 7,0$ – риск возникновения умеренный (вероятность 0,3–0,5);

при $F1 < 5,0$ – риск возникновения низкий (вероятность 0–0,2).

При наличии у пациента высокого риска развития опухоли требуется динамическое наблюдение нейрохирурга и невропатолога, применение информативных неинвазивных методов нейровизуализации (МРТ, РКТ) с целью исключения бластоматозного процесса центральной нервной системы каждые 12 месяцев.

Ребенок, попавший в группу среднего риска, при появлении любой очаговой, общемозговой или неясной соматической симптоматики, требует на ранних этапах выполнения МРТ или РКТ головного мозга, а в дальнейшем данные

методы исследования выполняются только по показаниям невропатолога или нейрохирурга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Росторгуев Э.Е. Опухоли головного мозга у детей и стигмы дизэмбриогенеза. К вопросу о группе риска // Материалы конференции 46 итоговой научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов РОДНМИ, 1992. С.93.

2. Росторгуев Э.Е. Малые аномалии развития, патология беременности и опухоли срединных структур головного мозга и задней черепной ямки / Балязин В.А., Росторгуев Э.Е., Шакунов А.Н. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. М. Мед. 1994. Рукопись депонирована в Государственной центральной научной медицинской библиотеке № 23785 от 02.01.1994г.

3. Росторгуев Э.Е. Опухоли головного мозга у детей и стигмы дизэмбриогенеза (к вопросу о группе риска) / Росторгуев Э.Е., Балязин В.А., Шакунов А.Н. // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. Ростов-на-Дону, 1999. С.45-47.

4. Росторгуев Э.Е. Клиническое значение малых аномалий развития в практической нейрохирургии и неврологии / Чертоусова Н.А., Молдованов В.А., Росторгуев Э.Е., Докучаев С.И. //Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. Ростов-на-Дону, 1999. С.170-171.

5. Росторгуев Э.Е. Стигмы дизэмбриогенеза и опухоли головного мозга у детей / Росторгуев Э.Е., Шаршов Ф.Г. // Пятая Конференция «Паллиативная помощь в онкологии».- Средиземноморье, 2001. С.67.

6. Росторгуев Э.Е. Пальмоскопия в диагностике опухолей головного мозга у детей / Росторгуев Э.Е. , Григоров С.В., Шкильнюк П.Г., Матвиенко В.И. // Материалы конференции Поленовские чтения. Санкт-Петербург, 2008. С.346-347

7. Росторгуев Э.Е. Предикторы развития опухолей головного мозга в детском возрасте // Материалы конференции Поленовские чтения. Санкт-Петербург, 2008. С.347.

Условные сокращения

Абс.	– Абсолютное
ИИИЛ	– Индекс интенсивности исчерченности ладони
МАР	– Малые аномалии развития
МРТ	– Магнитно- резонансная томография
ОГМ	– Опухоль головного мозга
РКТ	– Рентгеновская компьютерная томография
Усл. ед.	– Условная единица
ЦНС	– Центральная нервная система
EUROCAT	– Европейская мониторинговая система учета малых аномалий развития
F1	– Функция дискриминантного анализа

Росторгуев Э.Е. Группы риска и ранняя диагностика опухолей головного мозга у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.00.14.- онкология. Ростов-на-Дону: ФГУ РНИОИ, 2008.- С. 23.

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Формат 60x84/16. Объем 1,0 уч.-изд.-л.

Заказ № 740. Тираж 100 экз.

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88
