# Влияние внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года жизни

**Г. М. Муфтахова, Д. Ю. Качанов, Л. Л. Панкратьева, Т. В. Шаманская, Г. А. Новичкова, С. Р. Варфоломеева**

*Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва*

**Цель исследования:** изучение влияния пре-, постнатальных и родительских факторов, включая акушерский анамнез, на развитие нейробластомы у детей первого года жизни, получавших обследование и лечение в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва».

**Дизайн:** наблюдательное ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников по данной проблеме. Описаны случаи выявления генетических синдромов у названной когорты больных.

Изучена частота встречаемости врожденных пороков развития, включая минимальные аномалии развития сердца, у 80 детей первого года жизни.

**Результаты.** Показано, что в отношении детей, рожденных с определенными характеристиками, необходимо интенсифицировать режимы динамического наблюдения, в том числе проводить УЗИ-мониторинг 2–4 раза в год на протяжении первых лет жизни до момента окончательного формирования симпатических ганглиев. К этой группе мы отнесли детей, рожденных с массой тела 4 кг и более, независимо от срока гестации.

**Заключение.** Проведенное исследование подтверждает целесообразность и необходимость оценки антропометрических показателей новорожденных детей, а именно массы тела при рождении с учетом гестационного возраста, для выявления группы риска, требующей педиатрического мониторинга в течение первых лет жизни, а также значимость более тщательного наблюдения за детьми, имеющими врожденные генетические синдромы.

*Ключевые слова:* нейробластома, дети, новорожденные, пороки развития, генетические синдромы.

# Effects of Extrinsic Factors on Development of Neuroblastoma in Babies During First Year of Life

**G. M. Muftakhova, D. Yu. Katchanov, L. L. Pankratieva, T. V. Shamanskaya, G. A. Novichkova, S. R. Varfolomeeva**

*Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow*

**Study Objective:** To study the effects of prenatal, postnatal and parent-related factors, including obstetrical history, on the development of neuroblastoma in babies during their first year of life. These infants were hospitalized in Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology for examination and treatment.

**Study Design:** This was an observational retrospective study.

**Materials and Methods:** The authors analyzed published materials related to this issue. They also reported some cases of genetic syndromes in this patient population.

In addition, they studied the frequency of congenital anomalies, including minor cardiac malformations, in a group of 80 babies younger than one year.

**Study Results:** The study showed that babies with specific characteristics at birth require more intensive follow-up, including follow-up ultrasound (2 to 4 times a year during the first years of life until sympathetic ganglia are fully developed). In the authors' opinion, this group includes babies with birth weight of 4 kg or more, irrespective of the gestational age.

**Conclusion:** This study proved the need to assess anthropometric measurements in newborns and provided evidence that this is an appropriate measure. This includes measurement of birth weight, with gestational age taken into account, which helps identify a risk group that requires pediatric follow-up during the first years of life. The study also confirmed the importance of more intensive follow-up for babies with inherited genetic syndromes.

*Keywords:* neuroblastoma, babies, newborns, congenital anomalies, genetic syndromes.

Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль симпатической нервной системы, происходящая из клеток нервного гребня. Это эмбриональная опухоль с крайне разнообразным биологическим поведением, что клинически проявляется широким диапазоном течения заболевания: от спонтанной регрессии опухоли до фульминантной опухолевой прогрессии и смерти. Показатель заболеваемости составляет 0,85–1,1 случая на 100 000 населения в возрасте до 15 лет. На НБ приходятся 7–10% всех злокачественных новообразований у детей, она является самой частой опухолью на первом году жизни, заболеваемость в этом возрасте составляет 6,1 на 100 000 детей соответствующего возраста [5]. Так как НБ встречается в основном у детей раннего возраста, многими авторами было высказано предположение

***Варфоломеева Светлана Рафаэлевна*** *— д. м. н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

***Качанов Денис Юрьевич*** *— к. м. н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

***Муфтахова Гузель Маратовна*** *— врач отделения клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

***Новичкова Галина Анатольевна*** *— д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

***Панкратьева Людмила Леонидовна*** *— к. м. н., врач-неонатолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

***Шаманская Татьяна Викторовна*** *— к. м. н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com*

о роли родительских, пренатальных и постнатальных факторов в развитии данного заболевания.

Эпидемиологические исследования, направленные на выявление этиологических аспектов, проводят уже более 20 лет, однако факторы риска (ФР) развития НБ достоверно не определены. В современных исследованиях особое внимание уделяют изучению таких ФР, как гестационный возраст, масса тела ребенка при рождении, наличие врожденных пороков развития (ВПР). Оценивают влияние родительских (возраст родителей, принимаемые ими лекарственные средства) и экзогенных факторов (окружающая среда, профессиональные вредности). В *таблице 1* представлены основные исследования, посвященные изучению влияния различных факторов на риск развития НБ у детей первого года жизни и у детей в возрасте старше одного года.

В обобщающей работе J. E. Heck и соавт. были выделены такие ФР развития НБ, как употребление матерью алкоголя, применение диуретиков, кодеина и обезболивающих препаратов во время беременности, низкая масса тела ребенка при рождении, техногенные факторы [9].

**Целью исследования** явилось изучение влияния пре- и постнатальных, а также родительских факторов, включая акушерский анамнез, на развитие НБ у детей первого года жизни. Кроме того, проведен всесторонний анализ данных литературы, посвященных указанному вопросу.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2012 по февраль 2014 г. (26 месяцев) в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва (*далее — ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва*) было зарегистрировано 189 пациентов с НБ, из них 80 (42,3%) на момент установления диагноза находились в возрасте от 0 до 11 месяцев и 29 дней. Для проведения исследования была создана база данных, в которую пациентов включали проспективно. Регистрацию проводили в течение трех суток с момента установления диагноза. Для дополнительного сбора информации была разработана анкета, позволявшая оценивать ФР в соответствии с данными медицинской литературы.

Первичное обследование пациентов включало УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов; КТ, МРТ органов грудной, брюшной полости/малого таза; морфологическое исследование костного мозга (костно-мозговые пункции из четырех точек); сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, сцинтиграфию с технецием (при подозрении на костные метастазы). Проводили биопсию/резекцию/удаление первичной опухоли и/или метастатических очагов с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и молекулярно-генетическим анализом (определение статуса гена *MYCN*, делеций 1p и 11q методом флуоресцентной гибридизации *in situ*).

Диагноз устанавливали на основании гистологического или лабораторно-инструментального обследования с последующим гистологическим подтверждением. Стадирование осуществляли согласно критериям международной системы стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System).

При анализе все данные, полученные в ходе анкетирования родителей и изучения медицинской документации, были разделены на три группы:

- 1-я группа — родительские факторы: хронические заболевания, вредные привычки, профессиональные вредности матери и отца; акушерский анамнез;
- 2-я группа — характер течения беременности и масса тела ребенка при рождении;
- 3-я группа — наличие ВПР, генетических синдромов и/или малых аномалий развития у ребенка.

Для объективизации изучения и сравнительного анализа массы тела у детей использовали критерии МКБ-10 [2]:

- низкая масса тела (НМТ) — вес 1500–2499 г;
- очень низкая масса тела — вес 1000–1499 г;
- экстремально низкая масса тела — вес менее 1000 г;
- крупный плод — масса тела от 4000 до 5000 г;
- гигантский плод — масса тела свыше 5000 г.

Классификатор МКБ-10 использовали также для определения срока гестации на момент родов. В соответствии с ним, ребенок считается недоношенным при родах на сроке менее 37 полных недель (менее 259 дней); доношенным, если роды произошли на сроке от 37 до 42 полных недель (259–293 дней). Переношенным считается ребенок, родившийся при сроке беременности 42 полных недели и более (294 дня и более) [2].

Для комплексной оценки физического развития новорожденного с учетом гестационного возраста нами были использованы сигмальные и перцентильные таблицы Г. М. Дементьевой, построенные с учетом частоты распределения показателя [1].

Наличие ВПР регистрировали по результатам инструментальной диагностики. ЭКГ и Эхо-КГ были проведены 48 (60%) из 80 пациентов с установлением диагноза в возрасте от 0 до 11 месяцев и 29 дней с целью выявления врожденных пороков сердца (ВПС) или малых аномалий развития сердца (МАРС). Наличие или отсутствие пороков развития мочеполовой системы определяли путем визуализационных (УЗИ) и, при необходимости, рентгеноконтрастных исследований. С целью изучения пороков развития ЦНС пациентам проводили МРТ головного мозга с дополнительным контрастным усилением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе диагноз в 62 (77,5%) случаях устанавливали на основании гистологического исследования первичной опухоли, у 4 (5%) пациентов была выявлена метастаза опухоли; 14 (17,5%) больным диагноз устанавливали, исходя из клинико-рентгенологических данных.

Среди детей отмечено преобладание лиц мужского пола: соотношение мальчиков и девочек составило 1,3 : 1. Наибольшее число случаев — 42 (52,5%) — было зарегистрировано в возрастной группе от 0 до 3 месяцев. Распределение пациентов на группы в зависимости от пола и возраста представлено в *таблице 2*.

Из 80 человек, включенных в исследование, 1-я стадия заболевания диагностирована у 33 (41,2%) пациентов, 2-я — у 10 (12,5%), 3-я — у 6 (7,5%), 4-я — у 8 (10%), 4S-стадия — у 23 (28,8%) пациентов. Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от возраста представлено в *таблице 3*. Обращает на себя внимание тот факт, что стадии 1 и 4S наиболее часто встречаются в возрасте от 0 до 3 месяцев — в 20 (60,6%) и 18 (78,3%) случаях соответственно.

Первичная опухоль была локализована в области надпочечников в 42 (52,5%) случаях, в забрюшинном пространстве в 15 (18,8%), в заднем средостении в 13 (16,2%), в малом тазу в 2 (2,5%) и в области шеи в 1 (1,2%) случае. Билатеральное поражение надпочечников встречалось у 7 (8,8%) пациентов (в возрасте 0–3 месяцев — у 6 из 7, в возрасте 7–9 месяцев — у 1 из 7 больных).

При изучении данных, полученных в ходе анкетирования родителей, в соответствии с выделенными группами проанализированы характеристики родителей, указанные выше (1-я группа данных). Ни в одном случае не было выявлено указаний на наличие профессиональных вредностей. Проведен анализ количества живорожденных детей в этих семьях. От

Таблица 1

**Влияние разных факторов на риск развития нейробластомы (НБ)**

| Публикации | Факторы | | |
|---|---|---|---|
| | повышают риск развития НБ | снижают риск развития НБ | не оказывают влияния на развитие НБ |
| J. R. Daling и соавт., 1984 (исследовали детей в возрасте до 24 месяцев) [6] | масса тела при рождении более 4000 г | – | – |
| C. C. Johnson и соавт., 1985 (исследовали детей в возрасте до 12 месяцев — 1; старше 12 месяцев — 2) [10] | роды в срок + низкая масса тела при рождении (1) | преждевременные роды (< 37 недель гестации) независимо от массы тела при рождении (2) | – |
| M. W. Yeazel и соавт., 1997 (исследовали детей в возрасте до 24 месяцев) [17] | вес при рождении более 4000 г (новообразования, характерные для раннего детского возраста) | – | – |
| G. M. Buck и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте 0–70 месяцев — 1; в возрасте до 5 лет — 2) [4] | кесарево сечение при повторных родах (1) | преждевременные роды (< 37 недель) и переношенная беременность (> 42 недель); повторные роды естественным путем; дети, рожденные от матерей, которые имели большое количество предыдущих беременностей (2) | первые роды путем кесарева сечения |
| S. E. Hamrick и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте до 12 месяцев — 1; в возрасте 0–19 лет — 2) [8] | роды на сроке менее 33 недель; дети, рожденные путем кесарева сечения (1) | преждевременные роды на 33–36-й неделях (2) | – |
| J. Schüz и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте до 96 месяцев) [15] | преждевременные роды и низкая масса тела при рождении | – | – |
| F. Menegaux и соавт., 2005 (исследовали детей в возрасте до 19 лет) [12] | врожденные аномалии со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем | – | – |
| T. Bjørge и соавт., 2008 (исследовали детей в возрасте менее 18 месяцев) [3] | врожденные пороки развития + преэклампсия у матери в анамнезе | – | – |
| K. J. Johnson и соавт., 2008 (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) [11] | гибель плода в предыдущих беременностях; употребление матерью наркотиков; низкий гестационный возраст | – | – |
| J. E. Heck и соавт., 2009 [9] | употребление матерью алкоголя, диуретиков, обезболивающих препаратов или кодеина во время беременности; влияние на отца вредных производственных факторов (летучие и нелетучие углеводороды, металлические и древесно-стружечные опилки, сварочный аэрозоль); низкая масса тела ребенка при рождении | использование матерью витаминов, фолиевой кислоты; астма или аллергии в анамнезе у матери | возраст матери; курение и инфекции во время беременности; рентгеновское воздействие на мать во время беременности; частые детские инфекции; гестационный возраст более 41 недели; этническая принадлежность |
| K. Y. Urayama и соавт., 2007 (исследовали детей в возрасте 1–4 лет — 1; новорожденных — 2; детей в возрасте более 12 месяцев — 3) [16] | преждевременные роды и масса тела < 1500 г (1); кесарево сечение (1); переношенная беременность + большая масса тела при рождении (2) | низкий неонатальный возраст; преждевременные роды + низкая или нормальная масса тела при рождении (3) | – |

первой беременности были рождены 39 (48,8%) детей, от второй и последующих беременностей — 41 (51,2%).

В анализ осложнений течения беременности (2-я группа данных) были включены 77 случаев беременности и 126 эпизодов осложнений беременности. По данным литературы, фактором, влияющим на возникновение НБ у ребенка, является тяжелое течение беременности с развитием преэклампсии [3]. В нашей когорте пациентов подобных осложнений не встречалось.

Среди 80 пациентов недоношенными родились 3 (3,8%) ребенка, доношенными — 71 (88,7%) ребенок и 6 (7,5%) детей родились переношенными.

Анализ массы тела ребенка на момент рождения показал, что в 4 (5,0%) случаях пациенты имели НМТ. Нормальная масса тела при рождении зарегистрирована у 62 (77,5%) детей. В 14 (17,5%) случаях масса тела новорожденного превышала 4 кг. В исследовании не было зарегистрировано ни одного больного с очень низкой массой тела или гигантского плода (*рис. 1*).

При изучении массы тела новорожденных дополнительно был проведен анализ данных пациентов в соответствии с параметрами таблиц сигмального и перцентильного типа для комплексной оценки их физического развития с учетом гестационного возраста. Указанный способ стратификации признака позволяет не только выделить группу детей с массой тела при рождении более 4 кг, но и, согласно статистическим данным, определить количество пациентов с антропометрическими показателями, отличающимися на два стандартных отклонения и более от средних значений признака. Как показано на *рисунке 2*, у 52% пациентов значения массы тела при рождении выходили за пределы интерквартильного размаха, т. е. интервала между 25-м и 75-м перцентилями.

В нашем исследовании были учтены ВПС, включая МАРС (3-я группа данных). Из 48 пациентов, которым были выполне-

Рис. 1. Распределение пациентов с нейробластомой по массе тела на момент рождения, n

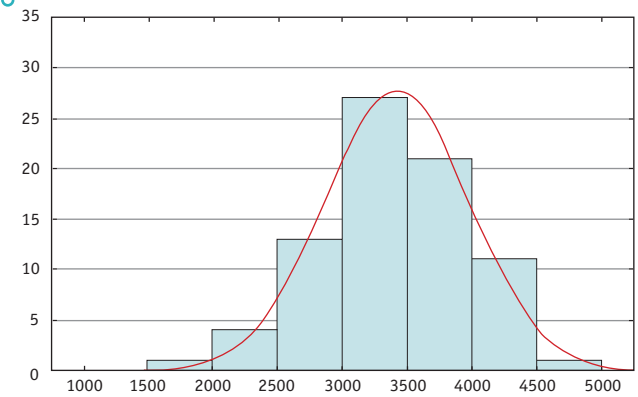


Рис. 2. Распределение пациентов с нейробластомой в зависимости от перцентильных значений индекса массы тела, %

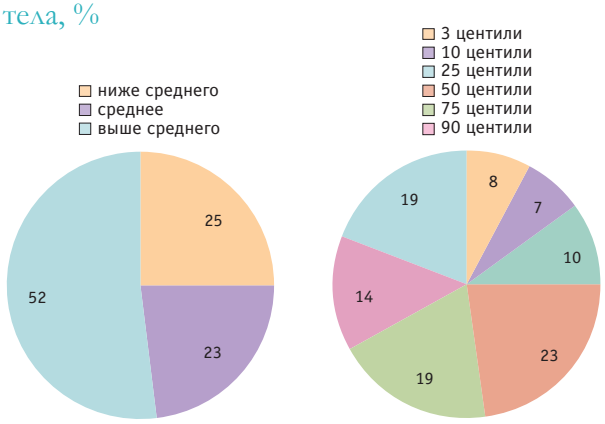


Таблица 2

**Распределение пациентов с нейробластомой в зависимости от пола и возраста**

| Возраст (мес.) | Мальчики | | Девочки | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| 0–3 | 25 | 59,5 | 17 | 40,5 | 42 | 100 |
| 4–6 | 12 | 60,0 | 8 | 40,0 | 20 | 100 |
| 7–9 | 6 | 54,5 | 5 | 45,5 | 11 | 100 |
| 10–12 | 2 | 28,6 | 5 | 71,4 | 7 | 100 |
| **Всего** | **45** | **56,2** | **35** | **43,8** | **80** | **100** |

Таблица 3

**Распределение пациентов с нейробластомой по стадиям в зависимости от возраста**

| Стадия | Возраст (мес.) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0–3 | | 4–6 | | 7–9 | | 10–12 | | Всего | |
| | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| 1-я | 20 | 60,6 | 11 | 33,3 | 0 | 0 | 2 | 6,1 | 33 | 100 |
| 2-я | 3 | 30,0 | 1 | 10,0 | 3 | 30,0 | 3 | 30,0 | 10 | 100 |
| 3-я | 0 | 0 | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 | 0 | 0 | 5 | 100 |
| 4-я | 1 | 11,1 | 3 | 33,3 | 3 | 33,3 | 2 | 22,3 | 9 | 100 |
| 4S | 18 | 78,3 | 2 | 8,7 | 3 | 13,0 | 0 | 0 | 23 | 100 |

ны ЭКГ и Эхо-КГ в условиях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, ВПС выявлены у 23 (47,9%). Из них у 18 (78,3%) больных диагностировали МАРС (открытое овальное окно), у 5 (21,7%) — ВПС: у 2 из 5 детей установлен дефект межпредсердной перегородки, у 2 из 5 — дефект межжелудочковой перегородки, у 1 из 5 — комбинированный порок сердца (открытый артериальный проток и открытое овальное окно с постоянным лево-правым сбросом). У 2 (2,5%) из 80 пациентов выявлены пороки развития мочеполовой системы: в одном случае — удвоение левой почки, в другом — удвоение коллатеральной системы левой почки (полное удвоение левой почки).

Стандартное цитогенетическое исследование В-лимфоцитов периферической крови проводили у 50 (62,5%) пациентов, из которых у одного ребенка (2%) был выявлен кариотип 45X0.

В 3 (3,8%) случаях, при подозрении на синдромальную форму патологии, выполняли микроматричный хромосомный анализ лимфоцитов периферической крови. В рамках указанного исследования у одного пациента выявлен синдром делеции 1q21.1. У другого пациента на основании клинической картины и данных молекулярно-генетического исследования с оценкой метилирования *KvLQT (LIT1)* установлен синдром Беквита — Видеманна. В *таблице 4* представлены пациенты с НБ, у которых были выявлены генетические синдромы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проанализировано влияние ряда факторов на развитие НБ у детей первого года жизни. Снижение заболеваемости НБ с возрастом позволяет предполагать, что риск ее развития у детей младенческого и раннего возраста может быть связан со способом зачатия, внутриутробными факторами и/или ранними постнатальными рисками, и подчеркивает характер воздействия некоторых веществ. N. L. Carlsen и соавт. в 1996 г. провели исследование, основанное на гипотезе, что ФР развития НБ, связанные с повышенным риском отцовских герминальных мутаций, более распространены у детей первого года жизни, в то время как у детей более старшего возраста НБ чаще всего ассоциирована с ФР, связанными с беременностью или возникающими во время гестации (инициирующими соматические мутации). По данным K. Y. Urayama и соавт., отдельные ФР у младенцев и детей более старшего возраста различны, в первую очередь, это гестационный возраст, вес при рождении, способ родоразрешения, количество беременностей у матери в анамнезе [16].

В исследовании канцер-регистра в Миннесоте изучали истории болезни пациентов, у матерей которых в анамнезе были зарегистрированы гибель плода, использование наркотиков и низкий гестационный возраст ребенка при рождении. Была продемонстрирована ассоциация данных факторов с развитием НБ [11]. В работе норвежских ученых показано, что у детей до 18 месяцев жизни, имеющих ВПР и рожденных от матерей с преэклампсией во время беременности, существует повышенный риск развития НБ пограничной значимости [3].

Children's Cancer Group (CCG) и другие исследователи анализировали связь гестационного возраста и веса при рождении с риском развития НБ, однако эти результаты были противоречивыми [4, 8, 10, 15, 17]. K. Y. Urayama и соавт. распределяли пациентов с НБ по группам на основе комбинации двух сильно коррелирующих величин — гестационного возраста и веса при рождении, — и обнаружили, что высокий риск возникновения НБ связан с большим весом ребенка при рождении [16]. Было выявлено, что большой вес при рождении связан с заметно повышенным риском развития НБ только среди новорожденных, а преждевременные роды, низкий или нормальный вес при рождении ассоциированы с низким риском развития НБ среди детей более старшего возраста [16]. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами других исследований, которые продемонстрировали низкий риск развития НБ, связанный с преждевременными родами (менее 37 недель гестации), независимо от массы тела при рождении [10]. Те же авторы наблюдали тенденцию к повышению риска развития НБ у детей с низкой массой тела, рожденных в срок. Авторы исследования выдвинули гипотезу о внутриутробном стимуляторе (канцерогенном инициаторе или промоутере), который появляется

Таблица 4

**Характеристика пациентов с нейробластомой и генетическими синдромами, n = 3**

| Пол | Возраст на момент постановки диагноза (мес.) | Масса тела при рождении (г) | Перцнтиль | Способ родоразрешения | Генетический синдром | Фенотип |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Девочка | 7,4 | 2500 | < 3 | естественные роды | синдром Шерешевского — Тёрнера (45X0) | готическое нёбо, укорочение шеи, деформация ушных раковин |
| Мальчик | 2,9 | 2640 | 3–10 | кесарево сечение | синдром делеции 1q21.1 | гипертелоризм, микроцефалия, дисморфизм лица, снижение слуха, врожденный порок сердца |
| Девочка | 6,8 | 3950 | 90 | кесарево сечение | синдром Беквита — Видеманна | насечки на мочках ушей, макроглоссия, ассиметрия нижних конечностей |

в последнем месяце беременности, в период возможного роста чувствительности нервной системы плода к трансплацентарному воздействию, и предположили, что вес может играть роль в восприимчивости к этим факторам [10].

Исследователи CCG показали незначительную связь между риском развития НБ и преждевременным рождением ребенка на 33–36-й неделях гестации и высокий риск, связанный с родами на гестационном сроке менее 33 недель [8]. K. Y. Urayama и соавт., наоборот, указывали на повышенный риск развития НБ у детей в возрасте от 1 года до 4 лет, родившихся раньше срока [16]. Вес при рождении не был статически значимым ФР, однако приведены некоторые доказательства связи повышенного риска развития НБ с экстремально низким весом при рождении (менее 1000 г).

Немецкие исследователи сообщили о статистически значимом увеличении риска развития НБ при родах на малом сроке беременности и низкой массе тела ребенка при рождении [15]. Для лучшего понимания и представления данных все результаты цитируемых исследований включены в *таблицу 1*.

В нашем исследовании показано, что роды на 42-й неделе и большем сроке гестации происходили в 6 из 77 (7,8%) случаев. На 37-й неделе и ранее родоразрешение произошло в 3 (3,8%) случаях. У пациентов с НБ мы предприняли попытку провести связь между массой тела при рождении и сроком гестации, в результате чего выявили, что 15% детей, рожденных в срок, имели массу тела при рождении 4000 г и более.

При изучении данных о распределении родившихся в РФ детей по массе тела (% к общему числу родившихся живыми с массой тела 1000 г и более) показано, что дети с массой тела 4000 г и выше рождаются в среднем в 9,3% случаев (min — 7,7% в 1999 г., max — 10,2% в 2008 г.). Таким образом, сравнение с общепопуляционными данными по рождаемости в РФ продемонстрировало некоторое увеличение числа пациентов, рожденных с массой тела 4000 г и более [2].

Гипотеза о внутриутробном стимуляторе онкогенеза в течение последнего месяца беременности предполагает, что переношенные дети могут находиться в группе риска по развитию НБ. Результаты исследования, проведенного калифорнийскими учеными, подтвердили данное предположение [16]. В двух других американских исследованиях, в ходе которых изучали влияние веса при рождении на риск развития злокачественных новообразований у детей, установлен высокий риск, связанный с большим весом при рождении [6, 17]. Поскольку ни в одной из работ не анализировали гестационный возраст, трудно утверждать, что вес новорожденного связан с повышенным риском развития НБ вне зависимости от гестационного возраста.

Указывается также на высокий риск развития НБ у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, по сравнению с появившимися на свет естественным путем, в частности в возрастной группе детей от 1 года до 4 лет [16]. Исследования CCG показали повышение риска развития НБ, связанного с рождением путем кесарева сечения, у детей первого года жизни. Ученые предположили, что повышенный риск может быть обусловлен использованием анестезии, в ходе исследования было обнаружено, что эпидуральная анестезия увеличивает риск развития НБ [8]. Тем не менее исследование, проведенное в штате Нью-Йорк, показало повышенный риск развития НБ при повторных родах путем кесарева сечения, но не при первых родах, осуществленных с помощью этой операции, что свидетельствует не в пользу роли анестезии в увеличении риска возникновения НБ [4]. Однако механизм подобной связи еще не изучен.

При проведении нашего исследования зарегистрировано 20 (25,0%) детей, рожденных путем кесарева сечения.

У 13% больных опухоль была обнаружена пренатально по данным УЗИ на поздних сроках гестации.

В исследовании K. Y. Urayama и соавт. проведен анализ встречаемости ВПР у пациентов с НБ [16]. Хотя данные были скудны для того, чтобы провести обоснованный статистический анализ в целях оценки рисков, связанных с конкретными нарушениями, в работе продемонстрировано преобладание случаев НБ у пациентов с патологией сердечно-сосудистой и мочеполовой систем по сравнению с контрольной группой [16]. Эти результаты подтверждаются данными ученых из CCG, которые показали повышение риска развития НБ, связанное с увеличением количества врожденных аномалий [12]. Исследователи из штата Массачусетс провели Эхо-КГ у пациентов с НБ и у детей из контрольной группы для сравнения частоты встречаемости ВПС у больных НБ и у детей с лейкемией. Они обнаружили значительно большую долю случаев этих нарушений в группе пациентов с НБ (20,0%) по сравнению с контрольной группой (3,6%) [7].

Мы исследовали частоту встречаемости пороков развития у пациентов с НБ. В 23 (28,8%) случаях при НБ были выявлены ВПС, в том числе МАРС, что превышает встречаемость ВПС, включая МАРС, в популяции [2].

При анализе частоты встречаемости ВПР на 100 детей, родившихся живыми, в РФ показано, что они составляют в целом 2,91% (1,99%–3,98%), но не превышают 4,0%, что совпадает с данными ученых США. Таким образом, значительное преобладание частоты встречаемости пороков развития и НБ в нашем исследовании не случайно, оно отражает связь развития ВПР и канцерогенеза в процессе эмбриогенеза [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день проблема ранней диагностики злокачественных новообразований у детей не разрешена. Существуют различные подходы к ранней диагностике: с одной стороны, это выделение групп риска на основании популяционных или клинических исследований, с другой — проведение тотального скрининга всех детей определенного возраста на наличие или отсутствие специфических маркеров. Подобные исследования у детей в отношении нейробластомы (НБ) проводили в Японии и Северной Европе [13, 14]. Их результаты не привели к улучшению выживаемости пациентов, но продемонстрировали рост заболеваемости, что может быть связано с диагностикой благоприятных форм НБ, которые не имели бы клинического значения в течение жизни ребенка.

В своей работе мы сделали первый шаг в поиске факторов риска развития НБ у детей первого года жизни и показали, что в отношении детей, рожденных с определенными характеристиками, необходимо интенсифицировать режимы динамического наблюдения, в том числе проводить УЗИ-мониторинг 2–4 раза в год на протяжении первых лет жизни до момента окончательного формирования симпатических ганглиев. К этой группе мы относим детей, рожденных с массой тела 4 кг и более, независимо от срока гестации. Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность и необходимость оценки антропометрических показателей новорожденных детей, а именно массы тела при рождении с учетом гестационного возраста.

В нашем исследовании проанализирован возраст детей на момент установки диагноза. Обращает на себя внимание большая частота случаев диагностики заболевания во втором полугодии жизни. В 16,3% случаев диагноз установлен с явным запозданием, что связано с недостаточным наблюдением детей участковым педиатром в первичной сети здравоохранения и с недостаточностью знаний о детской онкологии у врачей в целом.

Следующим этапом данной работы может быть внедрение в образовательный стандарт постдипломного образования врачей вопросов ранней диагностики злокачественных новообразований.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Дементьева Г. М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорожденных: Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 1984. 42 с.*
2. *Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 320 с.*
3. *Bjørge T., Engeland A., Tretli S., Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 99. N 7. P. 1165–1169.*
4. *Buck G. M., Michalek A. M., Chen C. J., Nasca P. C. et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2001. Vol. 15. N 1. P. 47–53.*
5. *Chow E. J., Friedman D. L., Mueller B. A. Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma // Cancer. 2007. Vol. 109. N 5. P. 983–992.*
6. *Daling J. R., Starzyk P., Olshan A. F., Weiss N. S. Birth weight and the incidence of childhood cancer // J. Natl. Cancer Inst. 1984. Vol. 72. N 5. P. 1039–1041.*
7. *George R. E., Lipshultz S. E., Lipsitz S. R., Colan S. D. et al. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma // J. Pediatr. 2004. Vol. 144. N 4. P. 444–448.*
8. *Hamrick S. E., Olshan A. F., Neglia J. P., Pollock B. H. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2001. Vol. 15. N 4. P. 328–337.*
9. *Heck J. E., Ritz B., Hung R. J., Hashibe M. et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2009. Vol. 23. N 2. P. 125–143.*
10. *Johnson C. C., Spitz M. R. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics // J. Natl. Cancer Inst. 1985. Vol. 74. N 4. P. 789–792.*
11. *Johnson K. J., Puumala S. E., Soler J. T., Spector L. G. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123. N 5. P. 1166–1172.*
12. *Menegaux F., Olshan A. F., Reitnauer P. J., Blatt J. et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma // Pediatr. Blood Cancer. 2005. Vol. 45. N 5. P. 649–655.*
13. *Sawada T., Hirayama M., Nakata T., Takeda T. et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group // Lancet. 1984. Vol. 2. N 8397. P. 271–273.*
14. *Schilling F. H., Spix C., Berthold F., Erttmann R. et al. Neuroblastoma screening at one year of age // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. N 14. P. 1047–1053.*
15. *Schüz J., Kaletsch U., Meinert R., Kaatsch P. et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany // J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54. N 7. P. 702–709.*
16. *Urayama K. Y., Von Behren J., Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. N 5. P. 486–495.*
17. *Yeazel M. W., Ross J. A., Buckley J. D., Woods W. G. et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group // J. Pediatr. 1997. Vol. 131. N 5. P. 671–677.*