

Росторгуев Э.Е.¹, Григоров С.В.²

МОДЕЛЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

¹ГУЗ Областная детская больница

344015, г. Ростов-на-Дону, ул. 339 Стрелковой дивизии, 14. E-mail: ed.rost@mail.ru

²ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздравсоцразвития России

Россия, 344033, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия 63

В настоящее время доступность методов нейровизуализации не решила проблему раннего выявления опухолей головного мозга у детей.

Материалы и методы: проведено сравнительное исследование у 57 пациентов с опухолями головного мозга в возрасте до 18 лет. Методом дискриминантного анализа выделены факторы риска, построена модель индивидуального риска по развитию опухоли ЦНС в детском возрасте.

Ключевые слова: опухоли мозга, дети, ранняя диагностика, малые аномалии развития, антенатальные факторы риска.

Rostorguev E.E.¹, Grigоров S.V.²

PATTERN OF CHILDREN'S TUMORS EARLY DETECTION

Regional Children's Hospital

14 339 Infantry Division st., Rostov-on-Don, 344015, Russia. E-mail: ed.rost@mail.ru

²Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute"

Ministry of Health and Social Development of Russia,

63, 14 Line, Rostov-on-Don, 344037, Russia.

In our days the availability of neurovisualization methods don't solve the problems of the early diagnostics of brain tumors in childhood. The comparative study was carried out in 57 patients aged to 18 years with brain tumors. By the discriminant analysis method the risk factors were defined, the model of the individual risk of brain tumor development in childhood was constructed.

Keywords: brain tumors, children, early diagnostic, small developmental abnormality, antenatal risk factors.

Введение

У детей опухоли головного мозга (ОГМ) занимают первое место по частоте среди солидных злокачественных опухолей и стоят на 2 месте среди причин смертности от всех опухолей детского возраста. Первый пик заболеваемости, приходящийся на двух - семилетний возраст, определяет трудности клинической диагностики новообразований головного мозга у этой категории больных [1,5,8,10,11].

В настоящее время доступность методов нейровизуализации (РКТ, МРТ, НСГ) не решила проблему раннего выявления опухолей головного мозга в детском возрасте. Объем первично диагностированной опухоли не имеет тенденции к уменьшению, что сохраняет актуальность поиска анамнестических и клинических маркеров бластоматозного процесса ЦНС в стадии компенсации, еще без четких клинических проявлений заболевания [7,9].

Материалы и методы

В работе осуществлен анализ результатов клинко-анамнестического исследования, проведенного у 57 паци-

ентов с опухолями головного мозга в возрасте до 18 лет. С целью сравнения полученных результатов обследована сопоставимая по полу и возрасту группа детей с острой травмой ЦНС в количестве 76 человек. Нами разработан протокол антенатального этапа развития пациента, согласно которому оценивался 21 параметр течения беременности у матери. Выявляемые при клиническом осмотре пациента малые аномалии развития (МАР) классифицировали согласно международному протоколу четко распознаваемых врожденных морфогенетических вариантов развития [12,13].

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона и 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 расчетом критерия независимости χ^2 Пирсона. Исходя из неоднозначности характера процессов, влияющих на развитие опухоли, была разработана модель с использованием метода дисперсионного анализа. Наряду с этим



был использован вероятностно-статистический подход, строящийся на теореме Байеса и ее приложениях. При статистической обработке был использован пакет программ Statistic 6.0.

Результаты и их обсуждение

Определено, что в основной группе количество малых аномалий развития соответствовало $7,94 \pm 0,32$, а в контрольной $0,89 \pm 0,22$ ($p < 0,001$). По данным литературы, пороговым значением считается наличие 5-7 МАР, выше которого следует предполагать нарушения онтогенеза ЦНС, косвенно свидетельствует о высокой вероятности больших ВПР, скрытых хромосомных синдромов или служит маркером еще не проявившегося заболевания [2,3,4,6].

Из 77 четко распознаваемых врожденных морфогенетических вариантов развития (МАР) выделены 22, имеющие достоверное отличие от контрольной группы. С достоверностью $p < 0,001$ в группе с ОГМ встретились следующие МАР: высокое готическое небо, гетерохромия радужки, асимметрия ушных раковин (по размеру, форме, расположению), приращение мочек ушей, оттопыренные уши, трихомегалия, упрощенная форма ушей.

С достоверностью $p < 0,01$ в группе с ОГМ встречались МАР: складчатый язык, асимметрия разреза глаз, дисплазия тазобедренных суставов, сандалевидная щель, пятна «кофе с молоком», невусы.

С достоверностью $p < 0,05$ в группе с ОГМ встречались следующие МАР: гипотрихоз, низкий рост волос на шее, низкий рост волос на лбу, короткая шея, широкое пупочное кольцо, гемангиомы кожи, витилиго, утолщение ногтевых фаланг и ротированные назад уши.

Таким образом наиболее значимые различия были выявлены для МАР в области лица, глаз, ушной раковины, кожи и ее придатков.

Проведенный анализ антенатального этапа развития пациентов выявил 9 факторов, встретившихся в группе пациентов с ОГМ. С достоверностью $p < 0,001$ отмечалось повышение температуры тела выше 38°C в 1-й половине беременности. С достоверностью $p < 0,01$ встречались такие антенатальные риски, как контакты матери или отца с вредностями до беременности, контакты матери с профессиональными вредностями во время беременности. С достоверностью $p < 0,05$ в группе с ОГМ встречались антенатальные риски в виде отсутствия планирования данной беременности, не желанность ребенка, поздний срок установления беременности, токсикоз 1-й половины беременности, токсикоз 2-й половины беременности и угроза прерывания беременности в первой и второй половине.

Параллельно были рассчитаны значения критерия независимости Пирсона (χ^2), отражающего зависимость между встречаемостью МАР, патологией антенатального этапа развития и наличием опухоли головного мозга. С целью стратификации предикторов развития опухолей головного мозга у детей поведет анализ их в совокупности друг с другом и построена модель риска возникновения ОГМ на основе исследованных нами признаков.

Методом дискриминантного анализа рассчитана функция F1 вида:

$F1 = A + a_1 \cdot X_1 + \dots + a_{24} \cdot X_{24}$, где A – свободный член уравнения равный 3,9, a_1 - a_{24} – коэффициенты при соответствующих значениях показателей X_i . При этом наличие признака в модели ранжируется как 1, а его отсутствие – 0. Стандартизованные коэффициенты a_i для каждой переменной дискриминантной функции могут быть интерпретированы следующим образом: чем больше стандартизованный коэффициент по модулю, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей. Данные о факторной структуре канонических функций используются для оценки коэффициентов весомости рассматриваемых признаков при решении прогностической задачи (табл.1, 2 и рис.1).

Таблица 1

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

Показатели			Коэффициенты a_i для дискриминантной функции F1
1	2	3	4
Малые аномалии развития и данные антенатального развития плода	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°C в первой половине беременности	0,265
	X 7	Плоская переносица	0,153
	X 8	Встречаемость ротированных назад ушей	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
Постоянный член уравнения (A)			3,9



Таблица 2

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

Показатели			Коэффициенты ai для дискриминантной функции F1
1	2	3	4
Малые аномалии развития и данные антенатального развития плода	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 1-й половины беременности	0,078
	X 19	Сандалевидная щель.	0,070
	X 20	Гемангиомы	0,070
	X21	Искривление носовой перегородки	0,068
	X22	Токсикоз 2-й 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
Постоянный член уравнения (A)			3,9

Для прогнозирования развития опухолей головного мозга у детей нами установлены пороговые значения коэффициентов дискриминантной функции F1. 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).

Как видно из рис. 1, индивидуальные значения функций F1 контрольной группы и группы пациентов с опухолями головного мозга (при наличии факторов высокого и среднего риска) отчетливо группируются в трех неперекрывающихся совокупностях точек, что и соответствует различному риску возникновения опухолевого процесса.

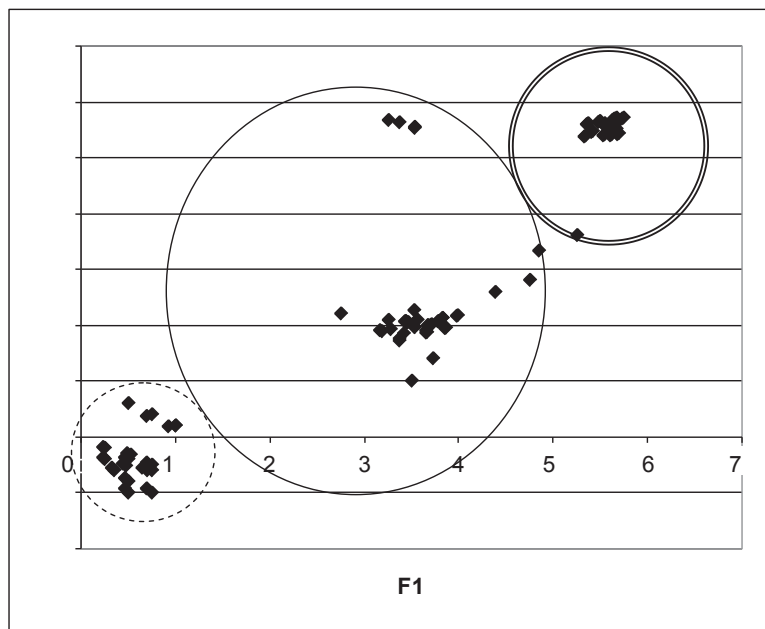


Рис. 1. Распределение индивидуальных значений дискриминантной функции (F1) по риску возникновения опухоли головного мозга у детей. Пунктирной линией обозначены дети контрольной группы, сплошной линией – дети со средним риском развития опухоли, двойной сплошной – дети с высоким риском развития опухоли.



Выводы

У больных с опухолями срединных структур головного мозга достоверно чаще встречается диагностически значимый уровень малых аномалий развития, в областях черепа и лица, глаз, ушной раковины, кожи и ее придатков. Патология антенатального этапа развития является одним из факторов развития опухолей головного мозга у детей.

Для прогнозирования развития опухоли головного мозга у конкретного ребенка возможно использование расчета дискриминантной функции. Ее значение более 5,1 соответствует умеренному, а более 7,1 - высокому риску возникновения опухоли головного мозга. При появлении любой очаговой, общемозговой или неясной соматической симптоматики, этот пациент требует на ранних этапах применения информативных неинвазивных методов исследования (МРТ, РКТ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.В. Оптимизация диагностики новообразований центральной нервной системы: Автореферат дис...канд. мед. наук. - Уфа, 2000. - 24 с.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. - Триада-Х, 2001. - 487 с.
3. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. - Триада-Х, 2004. - 560 с..
4. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А. и др. Врожденные пороки развития головного мозга, выявляемые у плодов и новорожденных //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - Том 50, № 6. - С 9-12.
5. Детская онкология: Руководство для врачей // Авт.: Б.Ф. Афанасьев, И.А. Балдуева, М.Б. Белогрудова и др. - СПб.: Спецлит, 2002.- 351 с.
6. Кириллова Е.Я., Никифорова О.К., Жученко Н.А., Побединский Н.М., Красников Д.Г. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000.- № 1. - С.18-21.
7. Медяник И.А., Фраерман А.П., Хоменюк В.А. К вопросу о причинах поздней диагностики опухолей головного мозга //Всероссийская научно-практическая конференция Поленовские чтения. - СПб. Петербург. - 2005. - С.230-231.
8. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей: классификация, морфология, гистогенез, молекулярная биология /Авт.: Е. Д. Черстой, Г. И. Кравцова, А. В. Фурманчук и др. Под ред. Е. Д. Черстоного и др. - Минск.: ООО «Асар», 2002. - 400с.
9. Орлов Ю.А., Шаверский А.В. Особенности клиники и лечения опухолей головного мозга у детей в возрасте до 3 лет // Первая Всероссийская Конференция по детской нейрохирургии. - Москва, 2003. - С. 43.
10. Петрович С.В., Конопа Н.Е., Сачивко Н.В. Опухоли ЦНС в республике Беларусь: заболеваемость и выживаемость на популяционном уровне //Вопросы онкологии. - 2002.- Том 48, №3. - С.306-310.
11. Ременник Л.В., Петрова Г.В., Старинский В.В. Дескриптивная эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России //Росс. онкол. журн. - 1998. - № 2. - С.39-47.
12. Pinsky L. Minor congenital anomalies: Organization: recommendations and prefatory comments on individual submissions by Workshop members. Prevention physical and mental congenital defects. Part C: Basic a medical science, education and future strategies. -Alan. Liss. Inc., 1985. - P. 39-41.
13. Smith D. W. Monitoring Birth defects and Enrolment. - New York, 1971. - P. 169-175.

ПОСТУПИЛА: 12.10.2010