

Проблемы детской онкологии. Онконастороженность

Н.А. Сусулева^{✉1}, Ю.Е. Рябухина², П.А. Зейналова², М.И. Савельева³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²Клинический госпиталь «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», д. Лапино, Московская обл., Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Одной из основных проблем педиатрии и детской онкологии является ранняя диагностика злокачественных опухолей у детей. Она обеспечивает высокую выживаемость пациентов – свыше 90%, возможность ограничения интенсивности проводимой противоопухолевой терапии, что определяет высокое качество жизни с низкой частотой острых реакций и осложнений на проводимое лечение, особенно в отдаленные сроки. В то же время до сих пор до 75% всех больных попадают в специализированный стационар с далеко зашедшими стадиями процесса, с выраженной массой опухоли. Основная причина – отсутствие онкологической настороженности у врачей первого контакта с пациентом – педиатров, узких специалистов неонкологического профиля. Выделение группы повышенного риска развития злокачественных опухолей у детей, знание симптомов, требующих дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями, соблюдение принципа онкологической настороженности, оптимальная логистика пациентов и командная работа всех контактирующих с онкологическим больным врачей являются залогом их успешного лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли у детей, ранняя диагностика, онконастороженность, роль врача неонкологического профиля

Для цитирования: Сусулева Н.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Савельева М.И. Проблемы детской онкологии. Онконастороженность. Consilium Medicum. 2023;25(8):497–504. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The problems in pediatric oncology. Cancer alertness: A review

Natalja A. Susuleva^{✉1}, Yulia E. Ryabukhina², Pervin A. Zeynalova², Marina I. Savelyeva³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies, Lapino, Moscow Region, Russia;

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

One of the main problems in pediatrics and pediatric oncology is early diagnosis of malignancies in children. It makes a provision for high surveillance more than 90% and ability to restrict an anti-cancer treatment, which define a high quality of life with low incidence of acute reactions and complications of anti-cancer therapy especially delayed. At the same time, even today up to 75% of patients are check into a specialized hospital with advanced disease stages and large tumor mass. The main reason of it is the absence of cancer alertness in first patients contact doctors: pediatricians, highly specialized non-oncological doctors. Identification of high tumor risk children, knowledge of symptoms for differential diagnosis with oncological disorders, abidance by principium of cancer alertness, optimal patients logistics and teamwork of all doctors involved in patients with cancer are the recipe for successful treatment.

Keywords: pediatric malignancies, early diagnosis, cancer alertness, the role of non-oncology specialized doctor

For citation: Susuleva NA, Ryabukhina YuE, Zeynalova PA, Savelyeva MI. The problems in pediatric oncology. Cancer alertness: A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):497–504. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336

Статистика

Злокачественные опухоли у детей – редкие заболевания, на долю которых приходится менее 2% всей патологии детского возраста. Ежегодная заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) составляет 120–140 случаев на 1 млн детского населения, что для всей России с ее 25-миллионным детским населением соответствует 3000–3500 заболевших в год [1]. Поэтому собственный клинический опыт у врачей неонкологического профиля невелик. При низкой плотности населения врач может встретиться с такими пациентами в единичных случаях. Врачи нередко опираются на клинический опыт в отношении онкологических заболеваний у взрослых.

Опухоли детского возраста составляют менее 1% всех опухолей. «Рак – болезнь старости», и заболеваемость им с годами резко возрастает. Кроме того, структура онкологических заболеваний у детей значительно отличается от структуры онкологической патологии взрослых. У последних наиболее часто имеет место развитие опухолей эпителиальной природы (раки), а у детей – мезенхимальной и эмбриональной ткани (саркомы и бластомы). Как следствие, характеристики опухолей, клинические особенности и ответ на лечение у детей и взрослых существенно отличаются. Первое место среди всех опухолей у детей (за исключением возраста от 0 до 4 лет) по распространенности занимают лейкозы и лимфомы, второе – опухоли головного и спинного мозга, далее – нейробластома,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: susuleva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0678-1720

Рябухина Юлия Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: gemonk.yur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8443-8816

[✉]Natalja A. Susuleva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0678-1720

Yulia E. Ryabukhina – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies. E-mail: gemonk.yur@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8443-8816

опухоли костей и мягких тканей, почек, гепатобластома. Значительно реже у детей диагностируют рак щитовидной железы (РЩЖ), рак коры надпочечника, назофарингеальный рак, меланому, злокачественные опухоли поджелудочной железы.

Механизм канцерогенеза

Современные представления о биологических основах онкогенеза основаны на основном положении: рак – это генетическое заболевание, возникающее вследствие соматических мутаций генов, ответственных за неконтролируемую клональную пролиферацию клетки, разрывы и аномальную структуру ДНК. Истинные причины малигнизации – это мутационные дефекты клеточного генома!

Механизм канцерогенеза в общей схеме представляется как воздействие онкогенных факторов (химической, физической и биологической природы) через активацию клеточных антигенов, инактивацию генов-супрессоров клетки на фоне срыва противоопухолевой системы защиты, что приводит к необратимым повреждениям ДНК клетки и трансформации ее в опухоль. Определяющая роль в канцерогенезе принадлежит двум классам генов: протоонкогенам и генам-супрессорам. Эти гены в норме контролируют клеточный цикл, апоптоз, целостность генома и дифференцировку клеток. Структурно-функциональные изменения (мутации) этих генов приводят к неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации клетки. В зависимости от того, в какой клетке происходит мутация указанных генов – в гаметической (половой клетке одного из родителей) или соматической, – возникают соответственно наследственные и ненаследственные формы опухолей.

Несмотря на большие достижения в понимании онкогенеза, изучение процессов опухолевой трансформации на молекулярно-биологическом, иммунологическом и цитогенетическом уровнях, современная медицина не может точно ответить на вопрос о причинах появления злокачественных заболеваний у детей. Установлены лишь предрасполагающие факторы, способствующие возникновению злокачественных опухолей, к которым относят:

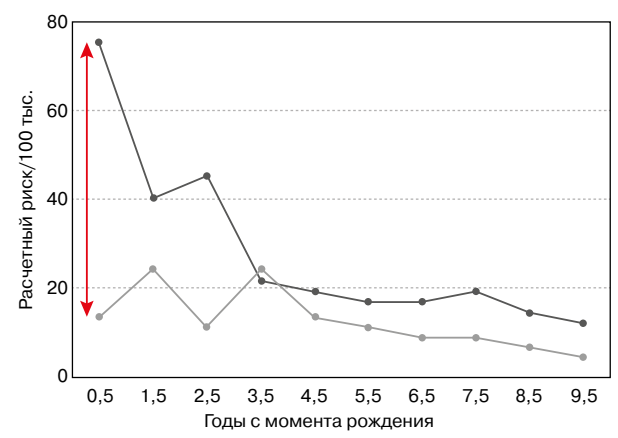
- генетическую предрасположенность (ассоциация опухоли с генетическими синдромами);
- внешние канцерогенные воздействия – загрязнение окружающей среды и наличие токсических, онкопотенцирующих веществ в окружающей среде;
- внутриутробные пороки развития плода.

Именно в детском возрасте чаще выявляется ассоциация опухоли с генетическими синдромами и врожденными пороками развития. Особо значим риск возникновения злокачественных опухолей при наличии пороков развития у детей первого года жизни, который постепенно снижается, как видно из рис. 1.

В настоящее время известно около 20 наследственных болезней и синдромов с повышенным риском развития опухолей [2, 3]. Резко увеличивают риск развития острых лейкозов синдром Блума, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Костманна, а также синдром Дауна и синдром Клайнфельтера.

Рис. 1. Врожденные аномалии и ЗНО у детей [19].

Значимый риск развития ЗНО в первый год жизни при наличии пороков развития постепенно снижается (красной стрелкой выделена разница в риске развития ЗНО) – требуется внимание при курации врачом-педиатром и врачами смежных специальностей.



Особенности опухолей детского возраста

У детей и подростков начало развития опухоли обычно происходит под «маской» других заболеваний (вирусной и/или бактериальной инфекции и их осложнений, «пороков развития», последствий травм, любой другой соматической патологии). Диагностика опухолей у детей особенно сложна на ранних стадиях. На начальных этапах развития опухоли протекают достаточно скрыто, этот момент клинически не идентифицируется, и истинно ранний диагноз в детской онкологии ставят крайне редко. В реальной клинической практике диагноз ставят, когда определяются анатомо-физиологические нарушения (обусловленные ростом опухоли), что лежит в основе субъективных жалоб и объективных симптомов. Первые симптомы злокачественной опухоли могут быть весьма неспецифичны, что делает очень трудной дифференциальную диагностику с другими более частыми и типичными болезнями детского возраста. Дополнительным фактором, затрудняющим своевременную диагностику опухолей у детей (особенно раннего возраста), является невозможность ребенка четко описать жалобы. Малое число опухолей, доступных визуальной оценке, расположение опухолей в труднодоступных для обследования местах также затрудняют раннюю диагностику онкологических заболеваний. Чем младше ребенок, тем большие трудности вызывает диагностика, ведь в этом возрасте опухоли развиваются в наиболее трудных для осмотра и обследования местах – забрюшинное пространство, малый таз, средостение, центральная нервная система (ЦНС) и пограничные с ней области. Локализация опухолей в данных анатомических зонах объясняет инициально скрытое, почти бессимптомное течение заболевания. Во избежание ошибок уже при первичном клиническом осмотре и обследовании больного ребенка диагноз злокачественной опухоли должен быть включен в число возможных заболеваний и отвергнут лишь после убедительных доказательств неопухолевой природы патологического процесса [4].

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, зам. дир. онкологического центра, зав. отд-нием онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя». E-mail: zeynalova3@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1564-424X

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250

Pervin A. Zeynalova – D. Sci. (Med.), Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies. E-mail: zeynalova3@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1564-424X

Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250

Опухоли детского возраста с учетом возраста возникновения и гистологической природы можно разделить на следующие.

1. Эмбриональные опухоли. Данные ЗНО возникают в результате перерождения или дисморфогенеза зародышевых клеток с последующим приобретением ими высокого пролиферативного потенциала. По гистологическим характеристикам данная группа опухолей схожа с тканями эмбриона или плода. Представителями эмбриональных опухолей являются: нейробластома, нефробластома, рабдомиосаркома, ретинобластома, медуллобластома, гепатобластома, PNET (опухоли из нейроэктодермы), герминогенные опухоли.

2. Ювенильные опухоли. Развиваются в детском и юношеском возрасте вследствие злокачественной трансформации зрелых тканей. К ювенильным опухолям относятся: астроцитомы, лимфома Ходжкина (ЛХ) и гетерогенная группа неходжкинских лимфом, остеосаркома, синовиальная саркома, фибросаркома.

3. Опухоли взрослого типа. В детском возрасте встречаются редко, но врачи всех специальностей должны помнить о данной группе опухолей и включать их в дифференциально-диагностический ряд в сложных клинических случаях. Опухоли взрослого типа, диагностируемые у детей и подростков: РЩЖ, гепатоцеллюлярная карцинома, назофарингеальная карцинома, рак кожи, шваннома и др.

Опухоли эмбрионального происхождения являются прерогативой пациентов детского возраста и имеют отличительные клинические черты. Так, нефробластомы и гепатобластомы в течение длительного времени растут, раздвигая окружающие ткани, в то время как у взрослых клетки опухоли чаще всего врастают в соседние ткани, приводя к их разрушению. Еще одной особенностью опухолей детского возраста является их способность к спонтанной или терапевтически индуцированной реверсии (созреванию). Ярким примером опухоли, для которой характерен данный феномен, является нейробластома, при которой описаны случаи созревания в доброкачественные варианты. У детей первого года жизни опухоли могут полностью регрессировать без какого-либо лечения. Причины этого явления неясны. Также особенностью опухолей у детей является их агрессивный характер с быстротой развития и ранним метастазированием. Большинство онкологических заболеваний у детей приходится на ранний детский возраст (0–4 года) с преобладанием опухолей солидной природы над гемобластомами.

Среди больных с эмбриональными опухолями наследственные формы составляют около 25–30% случаев. Так, при аниридии (аплазии радужной оболочки) риск возникновения нефробластомы, гонадобластомы составляет 20–30%, нейрофиброматозе (нейрофибромы, пятна типа «кофе с молоком») риск нейробластомы, феохромоцитомы достаточно высок – 20%; при синдроме Гиппеля–Линдау (гемангиомы лица, кисты внутренних органов) повышен риск развития сосудистых опухолей мозжечка, гипернефромы до 20%; при атаксии-телеангиэктазии (телеангиэктазия глаз, кожи, слизистых) риск злокачественных лимфом, лейкозов, аденокарциномы – 10%; при анемии Фанкони (диспигментация, дискератоз, маленький рост) риск миелодиспластического синдрома и острого лейкоза достигает с возрастом 60–90%; гемигипертрофии (асимметрия сторон или частей тела за счет увеличения одной из них) – риск нефробластомы, гепатобластомы, карциномы коры надпочечников – 3–6%; при болезни Гиршпрунга (аганглиоз кишечника) риск нейробластомы равен 3%; синдром Беквита–Видемана (большой вес при рождении, пупочная грыжа, макроглоссия, гипогликемия) ассоциирован с повышенным риском развития нефробластомы, гепатобластомы. На дифференцировку эмбриональных тканей оказывают влияние как генетические, так и внешне

средовые тератогенные факторы внутриутробного периода. Есть генетические синдромы, где опухоль является их составной частью, как, например синдром Дениса–Драша (псевдогермафродитизм, нефропатия с почечной недостаточностью и потерей белка и опухоль Вильямса).

Примерно в 25–30% случаев медуллярный РЩЖ является частью генетических синдромов множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2). Тип наследования данных синдромов – аутосомно-доминантный, с высокой пенетрантностью. Для синдромов МЭН2 характерны герминальные мутации в протоонкогене *RET*, локализованном на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Молекулярными продуктами гена *RET* являются тирозинкиназы рецепторного типа, обеспечивающие контроль пролиферации, миграции и дифференцировки клеток невральное гребня. Тестирование больных с синдромами МЭН2 и их родственников на обнаружение мутаций в гене *RET* помогает сформировать «группу риска» для выявления лиц с высокой вероятностью развития РЩЖ, до дебюта клинико-биохимических признаков злокачественного заболевания. При этом для носителей *RET*-мутаций, ассоциированных с синдромами МЭН2, рекомендована профилактическая тиреоидэктомия с последующей заместительной гормональной терапией, что предупреждает риск возникновения рака.

Установлена роль генетического фактора развития ретинобластомы. Семейные случаи ретинобластомы диагностируются в 50% наблюдений и имеют двусторонний характер поражения. Спорадические случаи двусторонней ретинобластомы также наследуются в 50%, а односторонние – в 8–25% наблюдений.

При пигментной ксеродерме (множественные пигментные пятна) развитие рака кожи, меланомы, саркомы отмечается в 90–100% случаев, и больные пигментной ксеродермой должны находиться под постоянным наблюдением онколога.

Клинические проявления и ранняя диагностика

Для своевременной диагностики онкологических заболеваний у детей необходимы совместные усилия врача-педиатра и родителей, внимательное отношение к самочувствию ребенка, любым изменениям в его состоянии. Необходимо регулярно проходить положенные по возрасту обследования. При установлении диагноза врачами неонкологического профиля нужно помнить о возможности наличия злокачественной опухоли, особенно при атипичном течении обычного заболевания, отсутствии/недостаточности эффекта от стандартной терапии, прогрессировании симптомов. По выражению М. Herlt, «считаться с частыми явлениями, но помнить о редких».

При онкологической патологии у детей и подростков в клинической картине на первый план выступают общие симптомы интоксикации (общий опухолевый симптомокомплекс – ООС), которые трудно бывает интерпретировать как проявления злокачественного процесса, но их наличие требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями, особенно в группах риска по развитию опухолей. К ООС относят следующие симптомы:

- гиподинамия;
- отсутствие аппетита, изменение пищевого пристрастия;
- похудание;
- вялость, слабость, уменьшение активности;
- быстрая утомляемость;
- капризность, апатия, потеря интереса (к учебе);
- анемия;
- субфебрилитет.

В диагностике злокачественных опухолей необходимо учитывать различную возрастную структуру опухолей, так

как каждому возрастному периоду соответствуют определенные нозологические формы с характерной симптоматикой, и именно с этими формами приходится проводить дифференциальную диагностику. У детей первого года жизни следует особое внимание уделять темпам роста и прибавке в весе, размерам окружности головы и живота – все эти показатели должны соответствовать возрастной норме с поправкой на индивидуальные особенности. Резкое увеличение живота или окружности головы является поводом к обследованию. Если ребенок раннего возраста вялый, отказывается от грудного вскармливания, происходит угасание приобретенных навыков (перестает держать голову, переворачиваться или сидеть), внезапно появляется косоглазие, частые срыгивания – все это требует срочного обследования. В дошкольном и школьном возрасте о возможном онкозаболевании могут свидетельствовать гематомы, сыпь в виде мелких кровоизлияний, увеличение размеров лимфатических узлов, частые головные боли, тошнота и рвота в утренние часы, нарушения походки и зрения.

Важное место в диагностике злокачественных опухолей у детей наряду с жалобами занимают признаки компрессии и такой симптом, как расширение подкожных вен – расширенный венозный рисунок на передней грудной или брюшной стенке. Ультразвуковое исследование позволяет уточнить этиологию данного симптома и обнаружить вызывающую компрессию опухолевое образование [5].

Должно быть правилом уточнение природы появившегося образования на теле, в животе – деформации, асимметрии, увеличения лимфатических узлов, особенно при их безболезненности, отсутствии изменений кожи над ними (признаков воспаления), сохранении увеличения свыше 4 нед, неврологических симптомов, болей в костях или суставах, изменений общего анализа крови и биохимических показателей сыворотки крови. Необходимо консультировать пациентов группы риска с детскими онкологами, особенно в периоде повышенного риска онкологических заболеваний – от 0 до 4 лет и в периоды усиленного роста (препубертатно-пубертатный возраст).

У пациентов в возрасте до 1 года чаще диагностируются такие заболевания, как **крестцово-копчиковая тератома или тератобластома**, при которых уже после рождения отмечаются сдавление прямой кишки и кишечная непроходимость. В подобной ситуации ошибочным решением будет направление ребенка к хирургу для удаления опухоли. Важно помнить о возможности быстрой малигнизации опухоли, поэтому сразу при клинико-инструментальном подтверждении необходимо определить уровень альфа-фетопротейна (реакция Абелева–Татарина) в сыворотке крови больного. При злокачественной опухоли этот маркер будет повышен в сотни раз, что является поводом для срочного направления ребенка к онкологу для дообследования и проведения противоопухолевой терапии.

Еще одним ЗНО, часто локализующимся в брюшной полости (с поражением лимфатических узлов, кишечника, печени, поджелудочной железы), является **лимфома Беркитта**, при которой также радикальные хирургические вмешательства не показаны. При лимфоме Беркитта роль хирургического вмешательства – получение материала для морфологического исследования и постановки диагноза. Радикальные хирургические вмешательства отдают начало противоопухолевого лечения и ухудшают прогноз [6–8].

Опухоли ЦНС клинически могут дебютировать с тяжелого гипертензионного синдрома, выраженной головной боли, головокружения, рвоты, что сразу наводит на мысль о наличии опухолевого новообразования. Дальнейшая картина складывается из симптомов интоксикации (ООС), в зависимости от локализации – нарушения статических и двигательных проб, мышечной гипотонии, выпадения функций некоторых пар черепно-мозговых нервов, офтальмологических расстройств и т.д. При новообразовани-

ях спинного мозга, кроме болевого синдрома, развиваются параличи и парезы с нарушением функций органов в зависимости от уровня расположения опухоли.

ЛХ характеризуется двумя возрастными пиками заболеваемости – 4–6 и 12–14 лет. Клинический признак ЛХ – появление конгломерата увеличенных, подвижных, плотных и безболезненных при пальпации лимфатических узлов, располагающихся преимущественно на шее, реже в подмышечной и паховой областях. В отличие от неходжкинских лимфом при ЛХ чаще вовлекаются забрюшинные (параортальные, паракавалные) лимфатические узлы, располагающиеся по ходу магистральных сосудов. У детей старше 10 лет довольно часто происходит поражение лимфатических узлов переднего средостения. По мере роста опухоли появляются симптомы интоксикации, повышается температура тела, появляется потливость, снижаются аппетит и масса тела ребенка. В случаях сдавления магистральных сосудов медиастинальными лимфатическими узлами развивается синдром компрессии верхней полой вены, который часто сочетается с синдромом сдавления дыхательных путей. Данный синдром является жизнеугрожающим состоянием и проявляется сильным, не приносящим облегчения кашлем, одышкой, тахикардией, болями за грудиной, одутловатостью и цианозом кожи лица. По мере прогрессирования опухолевого процесса может происходить поражение легочной ткани, селезенки и печени, костей и мягких тканей. Редко происходит поражение костного мозга, существуют немногочисленные описания вовлечения в процесс ШЖ, ЦНС. Распространенные (IВ–IV) стадии заболевания требуют более интенсивных режимов полихимиотерапии, чем локализованные (I–IIА), но именно такой подход позволяет получить 14-летнюю общую выживаемость у 97,7±1,3% больных даже с поздними стадиями ЛХ [9, 10].

Неходжкинские лимфомы чаще диагностируются у детей старше 5–6 лет и характеризуются поражением периферических и медиастинальных лимфатических узлов, тимуса, органов желудочно-кишечного тракта, мягких тканей, кольца Пирогова–Вальдейера, кожи, костей, печени, яичка, молочных желез и других органов. Симптомы при неходжкинских лимфомах зависят от первичной локализации опухоли и сдавления соседних органов. В брюшной полости первичная опухоль чаще всего локализуется в области илеоцекального угла, что вызывает периодические боли в животе, потерю аппетита, тошноту, увеличение живота в объеме. При осмотре и пальпации можно обнаружить наличие асцита, увеличение размеров печени и селезенки, а также бугристую, плотноэластической консистенции опухоль, которая в некоторых случаях может вызвать кишечную непроходимость. В связи с инфильтрирующим, агрессивным ростом опухоли возможна перфорация стенки кишки с последующим развитием перитонита и кровотечения. При распространенных формах поражаются костный мозг и ЦНС. В случаях локализации опухоли в средостении очень быстро развиваются компрессионный синдром, плеврит. При пункции плевральной полости в плевральной жидкости обнаруживаются опухолевые клетки. Довольно часто лимфома поражает нос- и ротоглотку, носовые пазухи, основание черепа, вызывая при этом затруднение носового дыхания, глотания, а при распространенных формах – асфиксию, что требует проведения экстренной трахеостомии. Характерно быстрое и агрессивное течение с нарастанием явлений общей интоксикации [11, 12].

Клинические симптомы при **острых лейкозах** общие: субфебрилитет, слабость, вялость, снижение аппетита, в дальнейшем появляются боли в конечностях и суставах (за счет инфильтрации надкостницы лейкоцитарными клетками), бледность кожных покровов и слизистых оболочек, увеличиваются различные группы лимфатических узлов, развивается геморрагический синдром – экхимозы, петехии, геморрагии на коже, энантемы в полости рта, кро-

воточивость слизистых оболочек, спонтанные обильные носовые кровотечения, может быть гематурия. Наиболее тяжелые формы геморрагического синдрома – кровоизлияния в головной мозг. Иногда на коже и в подкожно-жировой клетчатке появляются внекостномозговые проявления острого лейкоза – лейкемиды. В редких случаях имеется поражение ЦНС (нейролейкоз) – развивается клиническая картина менингита, менингоэнцефалита, энцефалита, дизэнцефального синдрома с соответствующей клинической и неврологической симптоматикой. Также к вариантам экстрамедуллярного поражения при острых лейкозах следует отнести специфическую инфильтрацию гонад (чаще яичек). Отличительной особенностью острого миелоидного лейкоза является вовлечение мягких тканей орбиты, слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей, а также присутствие на момент диагностики очагов инфекции (пневмонии, гаймориты, фурункулы).

Своевременная диагностика острых лейкозов (с включением морфологического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-биологического исследований костного мозга) позволяет начать лечение в максимально короткие сроки и достичь показателей 10-летней общей выживаемости у $90,4 \pm 2,6\%$ больных [13, 14].

При **врожденных опухолях, локализующихся в области головы и шеи**, по мере прогрессирования развивается асфиксия, нарушаются акты сосания и глотания, что, безусловно, является показанием к экстренному оперативному вмешательству.

При **ретинобластоме**, как правило, непосредственно сразу после рождения можно выявить амвроз (симптом «кошачьего глаза») – свечение зрачка, что также требует консультации детского онколога. Характерно белое, а не красное свечение глаза на фотографиях со вспышкой. Другие тревожные симптомы: резкое снижение или потеря зрения, двоение, появление косоглазия.

При развитии **опухолей в области волосистой и лицевой части головы** признаки очевидны и проявляются в виде асимметрии различных анатомических отделов, деформаций, дополнительного объема тканей, увеличения лимфатических узлов шеи. Это могут быть проявления как первичной опухоли, так и метастазов, особенно при диссеминированной нейробластоме, сопровождающейся выраженным экзофтальмом, деформацией костей черепа и лицевого скелета. Нейробластома, локализующаяся в области шеи, часто сопровождается синдромом Горнера (птоз, миоз, энтофтальм) на стороне поражения.

Среди **опухолей ЛОР-органов** преобладают саркомы мягких тканей. Первые признаки заболевания имитируют течение респираторно-вирусной инфекции. Своевременная диагностика сарком мягких тканей с поражением ЛОР-органов весьма сложная, особенно в раннем детском возрасте. У детей более старшего возраста и подростков данная локализация становится более доступной для обследования, однако большое количество «масок» – острая респираторная вирусная инфекция, аденоидиты, отиты, тонзиллиты, назофарингиты, синуситы, лимфадениты и т.д. – является препятствием к правильному и своевременному установлению диагноза.

Назофарингеальная карцинома, опухоли с локализацией в полости носа и придаточных пазух клинически презентуют нарушением носового дыхания с одной или обеих сторон, появлением слизистых, затем гнойных, геморрагических выделений, иногда персистирующих кровотечений. По мере прогрессирования опухоли происходит деформация лица, полости рта, смещение глазного яблока, в зависимости от первичной локализации и направления роста опухоли, возникает регионарная лимфаденопатия.

Для **опухолей орбиты** при осмотре обращают на себя внимание экзофтальм или смещение глазного яблока в противоположную от исходной локализации опухоли

сторону, диплопия, снижение остроты зрения, головная боль.

В связи с локализацией **опухоли наружного уха** не представляют значимых трудностей для диагностики, в отличие от новообразований среднего уха, встречающихся чаще у детей 3–6 лет, которые не могут описать и детализировать свои жалобы. При расположении опухоли в среднем ухе диагноз ставится, как правило, на этапе вовлечения в процесс черепно-мозговых нервов, когда на первый план выходит неврологическая симптоматика или когда опухоль визуализируется в наружном слуховом проходе при осмотре.

Раки **ЩЖ** характеризуются торпидным течением, и только профилактическое обследование, проведение прицельного ультразвукового исследования шеи могут выявить узловое образование в ЩЖ. Клинически при осмотре выявляются деформация в проекции ЩЖ и увеличенные лимфатические узлы с одной или обеих сторон шеи. В особо запущенных случаях могут быть нарушения голосообразовательной функции за счет вовлечения в опухолевый процесс возвратного нерва.

Саркомы костей чаще встречаются у подростков пре- и пубертатного возраста, когда происходит интенсивный рост скелета. Довольно часто провоцирующим фактором развития остеосаркомы или саркомы Юинга может быть травма. Чаще всего при остеосаркоме опухолевый процесс локализуется в трубчатых костях. При осмотре отмечаются болезненность, припухлость в проекции опухолевого поражения, хромота. Все эти признаки должны вызвать настороженность педиатра. Саркома Юинга поражает плоские кости или мягкие ткани. Клинические симптомы сходны с течением саркомы мягких тканей и костей. Как правило, появляется довольно интенсивный рост мягкотканного компонента опухоли, деформирующий те или иные отделы в проекции лопатки, костей таза, позвоночника, лицевого скелета, развивается болевой синдром.

Среди **опухолей с поражением органов грудной полости** в детском возрасте чаще всего встречаются нейробластома, располагающиеся в заднем средостении. Переднее средостение – зона локализации при ЛХ и неходжкинских лимфомах. Редко диагностируются злокачественные тимомы. За счет сдавления магистральных сосудов и дыхательных путей развивается синдром компрессии (появление усиленного венозного рисунка на передней стенке грудной клетки, кашель, одышка). Опухолевые поражения на первых этапах имеют бессимптомное течение, впоследствии появляются затруднение дыхания и кашель, обусловленные сдавлением трахеи и главных бронхов, при нейробластомах за счет опухолевого роста возможно появление деформации в реберно-позвоночном углу, увеличение лимфатических узлов на шее, появление синдрома Горнера на стороне поражения.

Нейробластома с локализацией в забрюшинном пространстве может быть врожденной, но чаще диагностируется у детей в возрасте от 1 до 10 лет. При осмотре отмечается локальная деформация одной из половин живота, опухоль может прорасти в мягкие ткани спины и спинномозговой канал с развитием соответственно уровню поражения неврологической симптоматики. При диссеминации нейробластома происходит поражение костного мозга, регионарных лимфатических узлов, печени, костной системы (в частности, костей черепа). Кроме выраженного ООС у ребенка могут возникнуть вегетативные нарушения в виде профузных потов, эпизодов повышения артериального давления (катехоламиновые кризы), приглушения сердечных тонов, тахикардии.

При нейробластоме общие симптомы выражены незначительно, и педиатру необходимо обращать внимание на возможные деформации в проекции передней и боковых стенок брюшной полости, внимательно проводить паль-

пацию, при которой можно выявить бугристую плотноэластической консистенции образование в одной из половин живота. Чаще всего возраст ребенка составляет от 3 до 7 лет. Достаточно часто на признаки опухоли при нефробластоме обращают внимание родители при купании ребенка или проведении легкого массажа. По мере прогрессирования опухолевого процесса присоединяются болевой синдром, микро- и макрогематурия, свидетельствующие о возможном подкапсульном разрыве опухоли и прорастании почечной лоханки.

Злокачественные **опухоли половой системы** очень часто сочетаются с пороками развития. Наиболее частые локализации герминогенных опухолей – яичники, яички и крестцово-копчиковая область. Нередко при герминогенных опухолях происходит поражение структур ЦНС, органов средостения, забрюшинного пространства и влагалища. Опухоли яичников, как правило, диагностируются у девочек-подростков, проявляются болями в нижних отделах живота, возможна деформация надлобковой области, а при пальпации удается определить округлое, неоднородное по плотности, легко смещаемое объемное образование. По мере роста опухоли возможно появление разрывов, формирование перекрута яичника, что определяет клиническую картину «острого живота». В случаях злокачественных опухолей яичка происходит одностороннее увеличение в объеме мошонки, уплотнение и деформация яичка. Опухоль принимают, чаще всего, за водянку яичка и направляют ребенка к детскому хирургу. Следует помнить о том, что опухоли половых органов в зависимости от гистологической природы могут вызывать задержку или ускорение полового развития ребенка, что ведет к несоответствию его биологическому возрасту.

При ЗНО влагалища появляется опухолевая масса в преддверии влагалища, имеющая, как правило, гроздевидную форму. Развитие болезни сопровождается кровянистыми выделениями, при распаде опухоли присоединяются воспалительные изменения, спонтанные кровотечения. Могут отмечаться дизурические проявления за счет сдавления опухолью уретры и мочевого пузыря. Надо заметить, что дети достаточно часто скрывают от родителей жалобы и симптомы, которые отмечаются при развитии опухолей в области половых органов и молочных желез.

Опухоли печени представлены в детском возрасте преимущественно двумя нозологическими вариантами – гепатобластомой (развивается у детей раннего возраста) и гепатоцеллюлярной карциномой (диагностируется у детей 5–12 лет). Проявляются новообразования печени увеличением объема живота, усилением венозного рисунка на передней брюшной стенке, гепатоспленомегалией, асцитом. Печень при пальпации существенно увеличена и может определяться в среднем отделе брюшной полости, поверхность ее плотная, бугристая. Общее состояние ребенка достаточно долгое время может оставаться относительно удовлетворительным, и подозрение на онкологический процесс возникает с увеличения в объеме живота.

По гистологическому происхождению опухоли мочевого пузыря чаще всего представлены рабдомиосаркомой. Больные предъявляют жалобы на затрудненное и учащенное мочеиспускание, появление крови в моче, болей внизу живота, субфебрилитет. Данные жалобы неспецифичны и характерны для других опухолей, расположенных пресакрально, в малом тазу, вне мочевого пузыря (пресакральные тератобластомы, нейробластомы и саркомы мягких тканей).

Диагнозы и симптомы заболевания, требующие консультации больного ребенка у детского онколога/гематолога:

- явные или вероятные симптомы злокачественных опухолей (гемобластозы, солидные опухоли);

- заболевания неуточненного/неясного генеза, протекающие с длительной лихорадкой, снижением массы тела, увеличением объема живота, печени и/или селезенки, прогрессирующей лимфаденопатией, анемией, гиперлейкоцитозом, лимфоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, суставным синдромом;
- частые боли в животе неясного генеза;
- лимфаденопатия различной локализации;
- мастопатия;
- нейрофиброматоз;
- узловатые образования ЩЖ;
- мягкотканые образования неуточненного/неясного генеза;
- остеохондромы, экзостозы;
- невус диспластический;
- опухолевые образования яичников;
- гемангиомы и лимфангиомы.

Вероятность ошибок в диагностике злокачественных опухолей у детей весьма велика, и частота поступления детей в онкологический стационар с распространенными стадиями заболевания, большой опухолевой массой, регионарными и отдаленными метастазами достигает 70–79,7% [15]. Локализованные формы заболевания констатируют лишь у 23,4% всех больных.

Причины поздней диагностики злокачественных опухолей у детей различны. Это и высокая активность клеток, обусловленная биологическими особенностями злокачественных опухолей у детей, характеризующаяся краткостью латентного периода от момента возникновения опухоли до появления первых симптомов заболевания, не превышающей в среднем 9 мес, по сравнению с опухолями у взрослых, у которых латентный период достигает нескольких лет (в среднем 2 года), а также быстрый рост опухоли, гематогенное метастазирование, субклинические метастазы на ранних стадиях болезни.

Играют роль в поздней диагностике и психологические факторы: негативизм, боязнь – сокрытие жалоб и симптомов пациентами, с одной стороны, и несерьезное отношение родителей к жалобам ребенка, с другой стороны, как попытка оправдать нежелание идти в детский сад, школу. Также определенное значение имеют и социальные проблемы. Но основными причинами запущенности (свыше 65%) являются отсутствие онкологической настороженности у врачей первого контакта, врачебные ошибки [16, 17].

Неправильно установленный диагноз приводит к запущенности болезни, проблемам при проведении специального противоопухолевого лечения, значительно снижая его эффективность, увеличивая инвалидизацию пациента. Результаты лечения злокачественных опухолей находятся в прямой зависимости от времени постановки диагноза.

Профилактика

Вопросы профилактики злокачественных опухолей у детей и подростков складываются из:

- 1) выявления семейной предрасположенности к некоторым вариантам опухолей (ретинобластома, нейрофиброматоз);
- 2) антенатальной охраны здоровья плода за счет устранения возможных потенциально канцерогенных воздействий (химических, физических, радиационных, биологических) на организм беременной женщины;
- 3) удаления по показаниям доброкачественных опухолей, являющихся фактором риска развития ЗНО: невусов, нейрофибром, остеохондром, тератом;
- 4) санации очагов хронического воспаления.

Своевременная диагностика синдромов с высоким риском малигнизации и клинико-генетическое наблюдение за лицами из «групп онкологического риска» позволяют выявить опухоль на ранней стадии заболевания, что повышает результативность лечения и качество жизни пациентов [18].

Рис. 2. «Светофор» ЗНО у ребенка (Всемирная организация здравоохранения).

<p>Один из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Беспричинная лихорадка в течение 7 дней • Головная боль: персистирующая или постоянная, ухудшающаяся ночью и сопровождающаяся рвотой • Боли в костях, нарастающие в последние месяцы • Петехии, кровоточивость • Выраженная бледность • Лейкокория • Появившееся косоглазие • Аниридия (отсутствие реакции зрачка на свет) • Кровоизлияние в глаз • Выпадение глазного яблока • Лимфоузлы более 2,5 см в диаметре, плотные, безболезненные, длительность более 4 нед • Нарастание неврологической симптоматики • Пальпируемые массы в брюшной полости • Гепатомегалия или гепатоспленомегалия • Образование(я) в других частях тела без признаков воспаления или травмы 	<p>Высокий риск ЗНО!</p> <p>Требуется решение вопроса о срочной консультации в специализированном центре</p>
<p>Один из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потеря аппетита в последние 3 мес • Потеря массы тела в последние 3 мес • Синдром хронической усталости в последние 3 мес • Потливость по ночам без выраженной причины • Умеренная бледность • Болезненная лимфаденопатия менее 4 нед, лимфоузлы менее 2,5 см 	<p>Риск ЗНО</p> <p>Требуется дообследование</p>
<p>Отсутствуют указанные выше признаки</p>	

Важным механизмом профилактики наследственных форм опухоли является ДНК-диагностика с целью выявления носительства патологических мутаций гена у плода в семьях онкологического риска. Дородовую ДНК-диагностику проводят по клеткам, полученным при биопсии ворсин хориона на 9–10-й неделе беременности.

Первостепенное значение в профилактике и своевременной диагностике злокачественных опухолей у детей имеют принципы медико-генетического консультирования и диспансеризации, которые включают 3 этапа:

I этап – генетический скрининг (выявление и регистрация отягощенных в отношении развития онкологических заболеваний семей);

II этап – генетическое консультирование (определение генетического диагноза с привлечением всего арсенала современных методов диагностики, включая NGS – next generation sequencing);

III этап – формирование «групп онкологического риска» и клинический мониторинг этого контингента в условиях специализированного онкологического учреждения.

При этом показаниями для направления на консультацию к врачу-генетику являются:

- эмбриональные опухоли (ретино-, нефро-, гепато-, нейробластомы, рабдомиосаркома);
- опухоли парных органов;
- семейная агрегация онкозаболеваний;
- первично-множественные опухоли;
- герминогенные опухоли;
- медулярный РЩЖ;
- необычный фенотип у онкобольного;
- сочетание опухоли с врожденными пороками развития;
- ранний возраст малигнизации по сравнению с общепуляционным.

Риск развития злокачественных опухолей также повышается при наличии у пациента аутоиммунных заболеваний, первичном и вторичном иммунодефиците.

Для взрослых больных предложены эффективные онкоскрининги, например маммография для диагностики рака молочной железы или колоноскопия для выявления рака толстой кишки. Для детских опухолей никаких скринингов не существует, в первую очередь потому, что онкологические заболевания у них бывают редко. Но в России есть программа профосмотров, в рамках которой дети проходят ряд исследований. Детей в возрасте 1 мес и позже осматривает офтальмолог, в том числе оценивает глазное дно, и это помогает заметить ретинобластому. В возрасте 1 мес и перед школой детям проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек – в этом возрасте можно диагностировать нейробластому, нефробластому и гепатобластому. Для своевременной диагностики ЗНО у детей разработана схема «светофора» (рис. 2), которая градуирует симптомы по риску развития злокачественной опухоли. Использование ее педиатрами и другими специалистами неонкологического профиля позволяет своевременно направить пациента к детскому онкологу/гематологу.

Заключение

От сроков постановки диагноза ЗНО зависят стадия заболевания, объем проводимого оперативного лечения, интенсивность и дозы химиопрепаратов. Стадия онкологического заболевания определяет прогноз и вероятность выздоровления больного. Чем раньше заподозрено онкологическое заболевание, спланирована быстрая маршрутизация больного для получения специализированной медицинской помощи, тем больше возможностей для лечения и выше шансы на выздоровление.

Педиатр прежде всего должен помнить о том, что злокачественные опухоли встречаются у детей всех возрастов, и при любых сложных, нетипично протекающих заболеваниях и синдромах необходимо прежде всего исключить опухолевую патологию.

Онкологическая настороженность является одним из основополагающих аспектов своевременной диагностики опухоли!!!

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

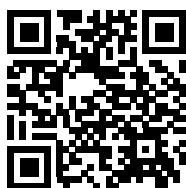
Литература/References

1. Состояние онкологической помощи в России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi v Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA. Gertsena – filial FGOU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].

2. Кулева С.А., Имянитов Е.Н., Цырлина Е.В., Колыгин Б.А. Демонстрация случаев наследственных раковых синдромов у детей и подростков. *Педиатрия*. 2012;III(4):19-25 [Kuleva SA, Imyanitov EN, Tsyrlina EV, Kolygin BA. Demonstratsiia sluchaev nasledstvennykh rakovykh sindromov u detei i podrostkov. *Pediatriia*. 2012;III(4):19-25 (in Russian)].
3. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В., и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2010;3:29-35 [Kachanov DYu, Abdullaev RT, Shamanskaia TV, et al. Geneticheskie sindromy u detei so zlokachestvennymi novoobrazovaniiami. *Onkogematologiya*. 2010;3:29-35 (in Russian)].
4. Канцерогенез: руководство для врачей. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004 [Kantserogenez: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. DG Zaridze. Moscow: Meditsina, 2004 (in Russian)].
5. Панферова Т.Р., Кириллова О.А., Захарова Е.В., и др. Лучевые методы в дифференциальной диагностике злокачественных лимфом. В: Кардиоторакальная радиология. V Юбилейный международный конгресс и школа для врачей. Общественная организация «Человек и его здоровье». 2018 [Panferova TR, Kirillova OA, Zakharova EV, et al. Luchevye metody v differentsial'noi diagnostike zlokachestvennykh limfom. In: Kardiotorakal'naia radiologiya. V Iubileinyi mezhdunarodnyi kongress i shkola dlia vrachei. Obshchestvennaia organizatsiia «Chelovek i ego zdorov'e». 2018 (in Russian)].
6. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В., и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(1):41-3 [Bariakh EA, Valiev TT, Iatskov KV, et al. Intensivnaia terapiia limfomy Berkitta: opisaniye dvukh klinicheskikh sluchaev. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;52(1):41-3 (in Russian)].
7. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):4-14 [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyev VI, et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(7):4-14 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158774-14
8. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014;7(1):46-56 [Valiev TT, Bariakh EA. Evoliutsiia vzgliadov na diagnostiku i lecheniye limfomy Berkitta. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika*. 2014;7(1):46-56 (in Russian)].
9. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Beliayeva ES, Susuleva NA, Valiev TT. Znacheniye intensivnoi khimioterapii dlia lecheniia detei s rasprostranennymi stadiiami limfomy Khodzhhkina. *RMZh. Mat' i ditiya*. 2020;3(2):149-53 (in Russian)].
10. Барышников А.Ю., Валиев Т.Т., Губин А.Н., и др. Лимфомы у детей. Практическое руководство. М., 2014 [Baryshnikov AYu, Valiev TT, Gubin AN, et al. Limfomy u detei. *Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow, 2014 (in Russian)].
11. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016;9(4):420-37 [Valiev TT, Popa AV, Levashov AS, et al. Nekhodzhkinskie limfomy u detei: 25 let terapii. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika*. 2016;9(4):420-37 (in Russian)].
12. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35-41 [Valiev TT. Limfoma Berkitta u detei: 30 let terapii. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(4):35-41 (in Russian)].
13. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):302-8 [Aleskerova GA, Shervashidze MA, Popa AV, et al. Rezul'taty lecheniia ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei po protokolu ALL IC-BFM 2002. *Onkopediatriia*. 2016;3(4):302-8 (in Russian)].
14. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020;15(3):12-26 [Shervashidze MA, Valiev TT. Sovershenstvovanie programm terapii ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei: aktsent na minimal'nuyu ostatochnuyu bolezn'. *Onkogematologiya*. 2020;15(3):12-26 (in Russian)].
15. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014 [Valiev TT. Sovremennaya strategiya diagnostiki i lecheniia nekhozhdzhinskikh limfom u detei. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk*. Moscow, 2014 (in Russian)].
16. Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Батманова Н.А., и др. Последствия поздней диагностики лимфом у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):166-74 [Valiev TT, Matinian NV, Batmanova NA, et al. Posledstviia pozdnei diagnostiki limfom u detei. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(3):166-74 (in Russian)].
17. Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н. Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):541-6 [Belysheva TS, Valiev TT, Murashkin NN. Dermatologic masks of Langerhans cell histiocytosis. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):541-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201817
18. Детская онкология: национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, С.А. Маяковой. М.: Изд. группа РОНЦ, 2012 [Detskaia onkologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. MD Alieva, VG Poliakova, SA Maiakovo. Moscow: Izd. gruppya RONTs, 2012 (in Russian)].
19. Agha MM Williams JJ, Marrett L, et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1939-48. doi: 10.1002/cncr.20985.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCTOR.RU