

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101



Отдаленное метастазирование альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в поджелудочную железу у детей: серия клинических случаев

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, Т.В. Горбунова^{1,3}, О.А. Меркулов¹, А.Л. Кашанина¹, А.А. Оджарова¹, А.М. Строганова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Рабдомиосаркома – злокачественное новообразование, развивающееся из эмбриональных мезенхимальных клеток. Заболеваемость данной патологией составляет 4,3 случая на 1 млн детского населения в год. Распространенность опухолевого процесса оценивается на основании данных комплексного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование первичного очага зон регионарного и отдаленного метастазирования, компьютерную томографию и радиоизотопные исследования. Общая 5-летняя выживаемость локализованной рабдомиосаркомы достигает 70 %. У 20–25 % пациентов при инициальной диагностике наблюдается отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг, что значительно ухудшает прогноз. Факторами крайне неблагоприятного прогноза течения альвеолярной рабдомиосаркомы являются возникновение регионарных и отдаленных метастазов до начала специфического лечения, диссеминация опухолевого поражения в процессе терапии, а также наличие транслокации участка 13q14. В публикациях имеются данные о высокой распространенности метастазов данного злокачественного новообразования в поджелудочную железу (11,2 %). При наличии метастатического поражения поджелудочной железы хирургическое вмешательство эффективно только в сочетании с химиолучевой терапией. Отдаленные результаты лечения данной когорты детей неудовлетворительные в связи с высоким риском развития рецидива и диссеминации опухоли.

Цель работы – изучение факторов риска, оценка методов и перспектив лечения детей с метастатическим поражением поджелудочной железы при альвеолярной рабдомиосаркоме параменингеальной локализации. В статье рассматриваются 3 клинических случая такого поражения. Мы хотим обратить внимание детских онкологов и рентгенологов на возможную связь развития метастазов в поджелудочную железу у детей с локализацией рабдомиосаркомы в области головы и шеи, что требует совершенствования протоколов обследования у этой группы пациентов.

Ключевые слова: дети, альвеолярная рабдомиосаркома, химиотерапия, лучевая терапия, метастазирование, поджелудочная железа

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В. и др. Отдаленное метастазирование альвеолярной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в поджелудочную железу у детей: серия клинических случаев. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101

Distant metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic parameningeal localization in children: clinical case series

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, T.V. Gorbunova^{1,3}, O.A. Merkulov¹, A.L. Kashanina¹, A.A. Odzharova¹, A.M. Stroganova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2 / 1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Anastasia Dmitrievna Rodina dr.rodinaAD@yandex.ru

Rhabdomyosarcoma is a malignant neoplasm that develops from embryonic mesenchymal cells, with an annual incidence of 4.3 cases per 1,000,000 children. The prevalence of the tumor process is estimated on the basis of data from a comprehensive examination, including magnetic resonance imaging with intravenous contrast, ultrasound examination of the primary focus of regional and distant metastasis zones, computed tomography and radioisotope studies. The overall 5-year survival rate for localized rhabdomyosarcoma reaches 70 %. During the initial diagnosis, distant metastasis to the lungs, bones, and bone marrow is detected, which significantly worsens the prognosis in 20–25 % of patients. The factors of an extremely unfavorable prognosis for the course of alveolar rhabdomyosarcoma are the occurrence of regional and distant metastases before the start of specific treatment, dissemination of the tumor lesion during treatment, and the presence of translocation of the 13q14 sector. Publications contain data on a high (11.2 %) prevalence of metastases of alveolar rhabdomyosarcoma in the pancreas. In the presence of metastatic lesions of the pancreas, surgical treatment is effective only in combination with chemoradiotherapy. Long-term results of treatment of this cohort of children are unsatisfactory due to the high risk of recurrence and dissemination of the tumor.

Aim. To study risk factors, evaluate methods and prospects for the treatment of children with metastatic pancreatic lesions in parameningeal alveolar rhabdomyosarcoma. The article considers three clinical cases of such a lesion. We would like to draw the attention of pediatric oncologists and radiologists to the possible association of metastases in the pancreas in children with localization of rhabdomyosarcoma in the head and neck region, which requires improvement of examination protocols in this group of patients.

Keywords: children, alveolar rhabdomyosarcoma, chemotherapy, radiation therapy, metastasis, pancreas

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V. et al. Distant metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic parameningeal localization in children: clinical case series. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022; 12(4):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-91-101

Введение

Злокачественные опухоли параменингеальной локализации представлены различными по морфологии новообразованиями, которые расположены в полости носа, носоглотке, околоносовых пазухах, подвисочной и крылонебной ямках, среднем ухе. Среди опухолей головы и шеи наиболее часто встречаемой нозологией у детей являются саркомы мягких тканей, при этом преобладает рабдомиосаркома (РМС) (60 % случаев). Данная патология представляет собой наиболее распространенный вариант сарком мягких тканей. Частота ее возникновения составляет 4,3 случая на 1 млн детей [1]. Наиболее распространенные гистологические варианты РМС — эмбриональный (60 %) и альвеолярный (20 %) [2].

Альвеолярный вариант РМС ассоциируется с крайне агрессивным течением заболевания и неблагоприятным исходом [3]. Частота генетических аномалий с участием гена *FOXO1* (*FKHR*) при этом варианте опухоли достигает 78 % [4]. Для определения детекции перестройки гена *FOXO1* используют метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) [5].

Исследователи детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) провели ретроспективный анализ пациентов, включенных в протоколы лечения детей с РМС группы высокого риска. Статус транслокации гена *FKHR* (13q14) коррелировал с кли-

ническими характеристиками при постановке диагноза, включая возраст, стадию, гистологическое строение опухоли и степень метастатического поражения [6].

Считается, что РМС чаще всего метастазирует в легкие, кости, костный, головной мозг и лимфатические узлы [7]. Метастазы в поджелудочной железе при альвеолярной РМС встречаются крайне редко.

В 1969 г. F.M. Enzinger и соавт. в ходе аутопсии изучили микроскопические препараты измененной поджелудочной железы и выявили метастатический процесс альвеолярной РМС [8].

Наиболее распространенными локализациями РМС являются область головы и шеи (25 % случаев) мочевого тракта (31 % случаев), конечности (13 % случаев) [9]. Реже опухоль локализуется в грудной стенке, органах брюшной полости [10].

Исследователи из детской больницы Калифорнийского университета (Сан-Франциско, США), Больницы для больных детей при Университете Торонто (Торонто, США) и Детской исследовательской больницы Св. Иуды (St. Jude Children's Research Hospital) (Мемфис, США) описали серию случаев альвеолярной РМС ($n = 71$) за период с 1998 по 2009 г. и выявили 8 пациентов с альвеолярной РМС и метастатическим поражением поджелудочной железы [11]. Во всех описанных в медицинской литературе случаях развития метастазов в поджелудочной железе наблюдалась альвеолярная РМС [8, 12].

Ген *IGF-II*, расположенный на коротком плече 11-й хромосомы, кодирует инсулиноподобный фактор роста 2 (*IGF-II*), который участвует в формировании мышечных волокон. Дефекты гена *IGF-II* способствуют гиперактивации белка *IGF-II*, тем самым активируя непрерывное клеточное деление, которое способствует злокачественной трансформации клеток. Мутации в гене *IGF-II* ассоциированы с синдромом Беквита–Видемана, РМС и нефробластомой [13].

Исследование О.М. El-Badry и соавт. показало, что в 13 из 14 случаев РМС отмечается высокий уровень экспрессии матричной РНК *IGF-II* и мРНК рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-I*), которые, как считается, опосредуют влияние *IGF-II* на мышечные клетки. Эти данные свидетельствуют о том, что эндогенно продуцируемый *IGF-II* является фактором роста РМС [14].

Традиционные методы исследования, используемые для оценки распространенности опухолевого процесса при развитии РМС параменингеальной локализации, включают в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) основания черепа и головного мозга, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости, цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости. Однако КТ и МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием не всегда являются универсальными методами диагностики опухолевого поражения поджелудочной железы. Исследователи из Детской исследовательской больницы Св. Иуды сообщили, что проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) позволило улучшить диагностический поиск отдаленных метастатических очагов при РМС. По их данным, метастазы в поджелудочной железе у пациентов с этой патологией, выявленные при ПЭТ-КТ, изначально не были визуализированы в ходе КТ и УЗИ органов брюшной полости [15]. G. Norman и соавт. также подтверждают тот факт, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ занимает важное место как в комплексном обследовании при инициальной диагностике опухолевого процесса, так и в оценке ответа на проводимое лечение [16]. В нескольких опубликованных исследованиях было показано, что добавление ПЭТ-КТ к традиционным методам диагностики увеличивает точность определения стадии заболевания [17–19].

Цель исследования — изучить факторы риска, оценить методы диагностики и перспективы лечения метастатического поражения поджелудочной железы при альвеолярной РМС параменингеальной локализации у детей.

Мы приводим серию клинических случаев метастатического поражения поджелудочной железы у пациентов с альвеолярной РМС параменингеальной

локализации, которым проводилось лечение в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НИИ ДОиГ).

Клинический случай 1

Анамнез жизни. Мальчик М., 3 лет, от 1-й физиологической беременности, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3180 г, рост — 50 см, 8 / 9 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание. Вакцинация не проводилась. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. Родители считают ребенка больным с июня 2018 г., когда впервые заметили отечность правой половины лица, слезостояние справа. Обратились к педиатру и офтальмологу по месту жительства. Рекомендовано дополнительное обследование, по результатам которого выявлено новообразование мягких тканей верхней челюсти. Родители пациента самостоятельно обратились за консультацией в НИИ ДОиГ, где было выполнено комплексное обследование, на основании которого поставлен диагноз: альвеолярная РМС параменингеальной локализации, T1bN0M0, III стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) в 85 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. В период с 24.07.2018 по 15.01.2019 пациент получил полную программную терапию по протоколу сарком мягких тканей (2015). С января 2019 г. находился в ремиссии.

По результатам контрольного обследования — МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием — в октябре 2019 г. выявлено накопление радиофармпрепарата (РФП) в узловом образовании правой подчелюстной слюнной железы, что было расценено как метастатическое поражение. После удаления метастатического очага в период с 31.10.2019 по 01.02.2020 ребенок получил полную программную противорецидивную терапию. Была достигнута повторная ремиссия.

По данным МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием в июле 2020 г. выявлено накопление РФП в медиальной прямой мышце правой орбиты (размеры новообразования 1,0 × 0,6 × 0,8 см), по данным КТ-исследования органов грудной полости — метастатическое поражение легочной ткани. В период с 31.07.2020 по 03.03.2021 ребенок получил полную программную противорецидивную терапию 3-й линии, после которой вновь достигнута ремиссия.

По результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости в апреле 2021 г. в области левой половины тела и хвоста поджелудочной железы выявлено опухолевое новообразование размерами $4,4 \times 2,8 \times 3,2$ см, структура которого представлена гипо- и гиперэхогенными участками.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка было средней степени тяжести за счет основного заболевания. Боль в животе не беспокоила, видимых клинических проявлений поражения поджелудочной железы и печени не отмечалось.

Проведенные обследования. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в теле и хвосте поджелудочной железы определялось объемное новообразование неправильной формы с нечеткими контурами размерами $\sim 6,1 \times 4,3 \times 3,7$ см. Структура новообразования неоднородная, солидная, при внутривенном контрастировании отмечалось умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью, в режиме DWI (diffusion weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение) наблюдалось ограничение диффузии опухолевым новообразованием (рис. 1).

По данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, проведенной 21.04.2021, отмечалось неравномерное накопление РФП в объемном новообразовании, исходящем из тела и хвоста поджелудочной железы (SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень захвата, maximum standardized uptake value — 5,6), размерами $6,0 \times 3,7$ см, которое оттесняло желудок латерально и кпереди, просвет желудка сохранен. Головка поджелудочной железы не увеличена, без дифференцируемых объемных образований и очагов повышенного накопления РФП. По ходу желудочно-кишечного

тракта наблюдалось фрагментарное неспецифическое накопление РФП (рис. 2).

По данным КТ органов грудной клетки отмечался рост узловых образований в области S_3 правого легкого (с $1,3 \times 0,4$ до $2,2 \times 1,3$ см) и субплевральный очаг размером 0,6 см. В левом легком парамедиастинально выявлен узел размерами $2,0 \times 0,7$ см. По данным УЗИ лимфатических узлов шеи, МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, а также цитологического исследования костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не обнаружено.

После комплексной лучевой диагностики проведен консилиум детских онкологов и хирургов и в связи с прогрессированием заболевания, нарастанием резистентности опухоли и полным использованием куративных возможностей было принято решение о том, что специальное противоопухолевое лечение не показано.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи он скончался, период дожития составил 4 мес. На момент смерти возраст ребенка — 4 года.

Клинический случай 2

Анамнез жизни. Мальчик Б., 10 лет, от 1-й физиологической беременности, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3420 г, рост — 53 см, 8/8 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание, ветряная оспа в возрасте 5 лет. Проведена вакцинация согласно Национальному календарю

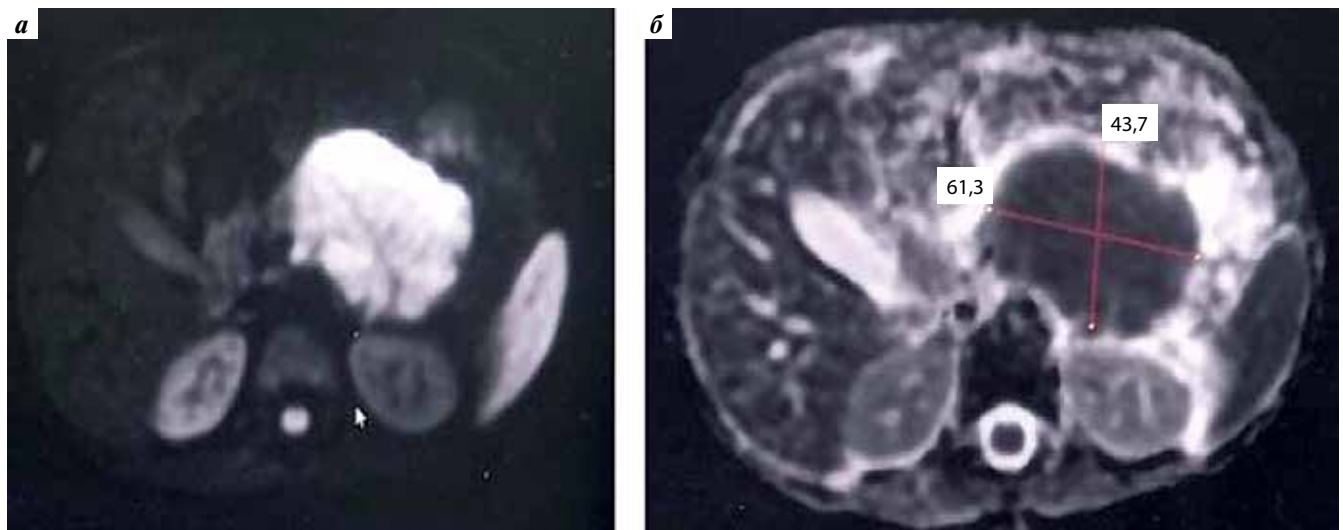


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента М., 3 лет. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в теле и хвосте поджелудочной железы размерами $6,1 \times 4,3 \times 3,7$ см: а — в режиме DWI (diffusion weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение); б — ADC-карта (ADC — apparent diffusion coefficient, измеряемый коэффициент диффузии), построенная на основании результатов DWI

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient M., 3 years old. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the body and tail of the pancreas sized $6,1 \times 4,3 \times 3,7$ cm: а — DWI (diffusion weighted imaging) mode; б — ADC (apparent diffusion coefficient) map, built on the basis of DWI results

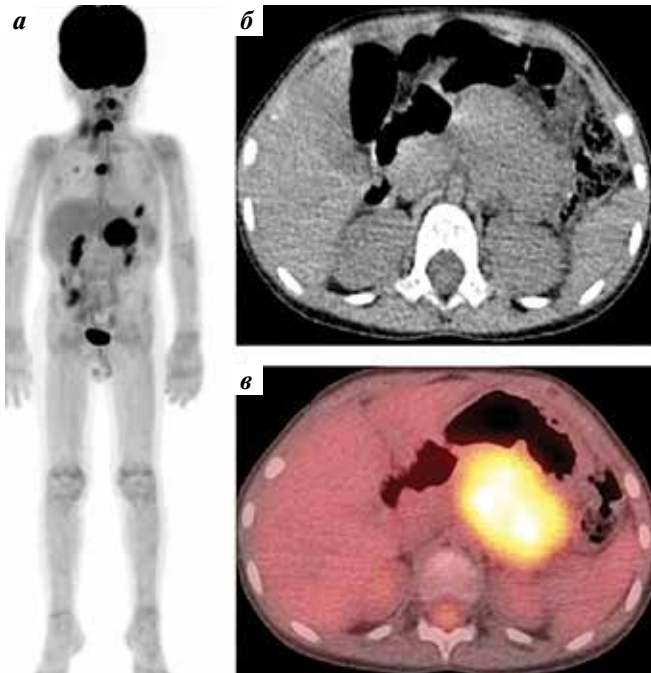


Рис. 2. Дополнительные исследования пациента М., 3 лет: а — повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном новообразовании, исходящем из тела и хвоста поджелудочной железы, во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ); б — проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в — проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 2. Additional studies of the patient M., 3 years old: а — increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric neoplasm originating from the body and tail of the pancreas in the frontal projection on a positron emission tomography — computed tomography (PET-CT) study; б — projection of the maximum intensity projection (MIR) at the level of pancreas metastasis in the CT mode in the axial projection; в — MIR at the level of metastasis in the combined PET-CT mode in the axial projection

прививок. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. Мама считает ребенка больным с августа 2017 г., когда заметила появление периодических эпизодов обострения конъюнктивита и ринита. На фоне противовоспалительной терапии выявлено увеличение лимфатических узлов шеи. Пациент направлен в НИИ ДООГ для диагностики и дальнейшего лечения. Было выполнено комплексное обследование, на основании которого поставлен диагноз: альвеолярная РМС параназальной локализации, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи с 2 сторон, грудины и позвонков VI, X, Th, T2bN1M1, IV стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (Cytotest, США) в 80 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС.

В период с 25.10.2017 по 21.01.2019 ребенок получил полную программную терапию по протоколу сарком мягких тканей группы высокого риска (2015). По данному протоколу проводится 18 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме по схеме VAC / VDC / IE / VIR (винкристин в дозе $1 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, циклофосфан в дозе $1200 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й день, дактиномицин в дозе $0,045 \text{ мг} / \text{кг}$ в 1-й день; винкристин в дозе $1 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, доксорубицин в дозе $37,5 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й и 2-й дни, циклофосфан в дозе $1200 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й день; ифосфамид в дозе $1800 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1–5-й дни, этопозид в дозе $100 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1–5-й дни; винкристин в дозе $1 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1-й, 8-й и 15-й дни, иринотекан в дозе $50 \text{ мг} / \text{м}^2$ в 1–5-й дни).

В январе 2019 г. зарегистрирована ремиссия. С апреля 2020 г. ребенка периодически стали беспокоить боли в животе, отмечались тошнота, однократная рвота. По результатам комплексного обследования по месту жительства обнаружено объемное новообразование головки поджелудочной железы. 06.05.2020 выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической биопсии опухоли поджелудочной железы с целью морфологической верификации. По данным гистологического заключения — РМС. Пациент направлен в НИИ ДООГ для дополнительного обследования и противорецидивного лечения.

Физикальная диагностика. При поступлении в НИИ ДООГ состояние ребенка было тяжелым за счет основного заболевания. Отмечалась выраженная боль в животе (6–7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности боли). Кожные покровы и видимые слизистые бледно-лимонного цвета. Живот увеличен за счет объемного образования, край печени плотный, эластичный, выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Отмечаются обесцвечивание кала и потемнение мочи. На момент установления рецидива заболевания возраст ребенка — 10 лет.

Проведенные обследования. Для подтверждения рецидива заболевания в условиях НИИ ДООГ проведено комплексное обследование пациента. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 14.05.2021 в головке поджелудочной железы выявлено объемное новообразование неправильной формы с нечеткими контурами размерами $\sim 7,2 \times 5,7 \times 7,2 \text{ см}$. Структура образования неоднородная, солидная. При внутривенном контрастировании отмечается умеренно интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью. Паренхима тела и хвоста поджелудочной железы не изменена, вирсунгов проток увеличен (размеры на момент исследования $0,2 \times 0,3 \text{ см}$). Выявлено, что чревный ствол и начальные отделы его ветвей, верхняя брыжеечная артерия, воротная вена проходят в толще образования, также определяются частично сливающиеся парааортальные, паракавальные и аортокавальные лимфатические узлы размерами $2,6 \times 1,3 \times 3,7 \text{ см}$ (за нижней полой веной на уровне правой почечной ножки).

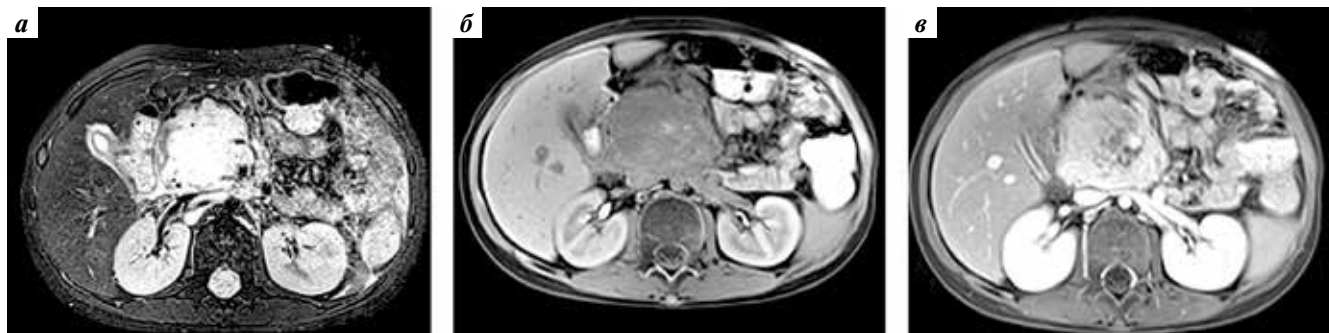


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациента Б., 10 лет, при инициальной диагностике: а — в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в головке поджелудочной железы размерами $7,2 \times 5,7 \times 7,2$ см

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of patient B., 10 years old, at initial diagnosis: a — in T2 WI mode with signal suppression from adipose tissue; б — in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в — in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after the administration of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the head of the pancreas, sized $7,2 \times 5,7 \times 7,2$ cm

Правая почечная артерия проходит в толще опухоли (рис. 3).

По данным МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 14.05.2020 данных, свидетельствующих о локальном рецидиве заболевания, не получено. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на уровне головки поджелудочной железы определяется узловое опухолевое новообразование размерами $6,2 \times 5,9 \times 7,1$ см с нечетким неровным контуром, пониженной эхогенности, неоднородной солидной структуры. В ходе УЗИ лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не выявлено. Для оценки распространенности патологического процесса также выполнена сцинтиграфия костей и мягких тканей. На планарных сцинтиграммах от 13.05.2021 видимые изменения отсутствуют, характер распределения РФП соответствует возрасту.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -ФДГ от 20.05.2020 (рис. 4) показала неравномерное накопление РФП в опухолевом забрюшинном новообразовании (до SUV_{max} 9,19) размерами $\sim 8,3 \times 6,5 \times 8,2$ см, расположенном под головкой и телом поджелудочной железы без четкой границы с ними, которое сливается с конгломератами лимфатических узлов паранкретической клетчатки и лимфатических узлов на уровне сосудистых ножек почек (SUV_{max} 6,50–7,82).

На расширенном консилиуме детских онкологов в связи с крайне неблагоприятным витальным прогнозом и по жизненным показаниям на I-м этапе решено провести химиотерапевтическое лечение. Ребенку выполнено 6 курсов системной химиотерапии в альтернирующем режиме: топотекан в дозе 2 мг/м^2 в 1–3-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м^2 в 4–5-й дни, циклофосфан в дозе 1500 мг/м^2 в 1–3-й дни, этопозид в дозе 100 мг/м^2 в 1–3-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м^2 в 4–5-й дни.

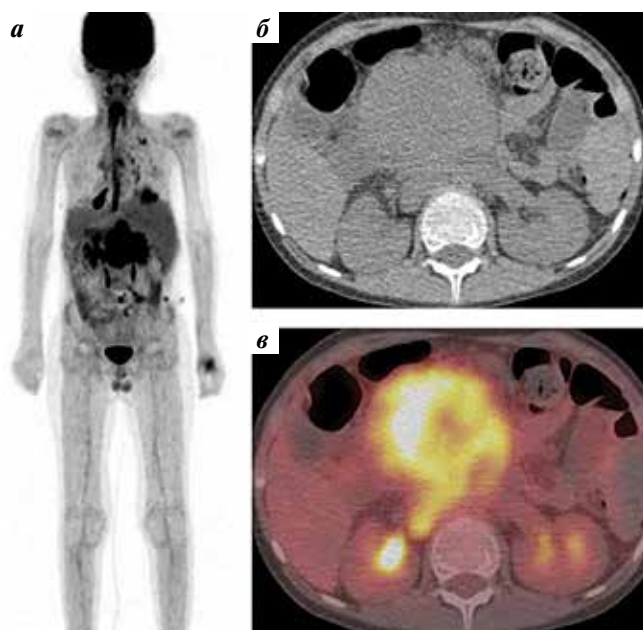


Рис. 4. Дополнительные исследования пациента Б., 10 лет: а — повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном забрюшинном новообразовании во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ); б — проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в — проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 4. Additional studies of patient B., 10 years old: a — increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric retroperitoneal neoplasm in the frontal projection on a positron emission tomography — computed tomography (PET-CT) study; б — maximum intensity projection (MIR) at the level of metastasis in the pancreas in the CT mode in the axial projection; в — MIR at the level of pancreas metastasis in the combined PET-CT mode in the axial projection

По данным контрольной МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением после 6 курсов системной химиотерапии отмечено уменьшение размеров

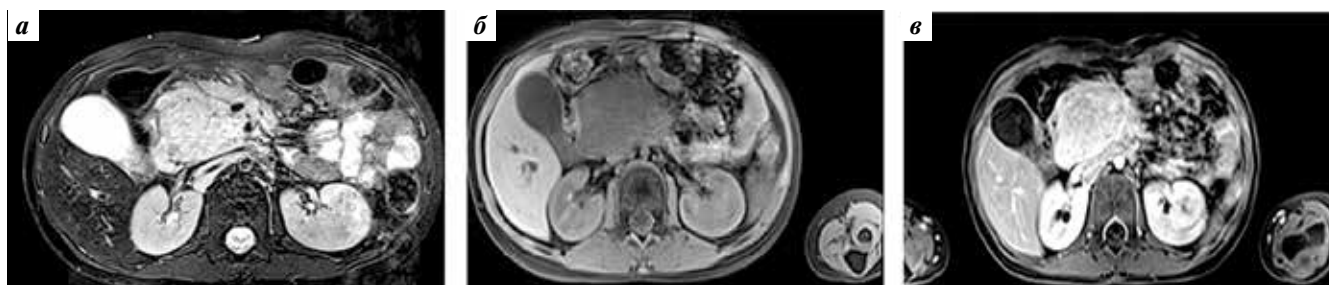


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография пациента Б., 10 лет, при инициальной диагностике: а — в режиме T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в — в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы в головке поджелудочной железы размерами 7,2× 5,7× 7,2 см

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of patient B., 10 years old, at initial diagnostic: a — in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б — in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в — in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma in the head of the pancreas, measuring 7.2× 5.7× 7.2 cm

забрюшинного новообразования в области головки поджелудочной железы на 28 %: до размеров 6,8 × 6,7 × 7,2 см, однако сохранялись распространение опухоли в ворота печени и нарушение оттока желчи. Выявлено, что чревный ствол и начальные отделы его ветвей, верхняя брыжеечная артерия, воротная вена, правая почечная ножка и начальные отделы левой почечной ножки проходят в толще новообразования (рис. 5).

На этапе консолидации планировалось проведение лучевой терапии, однако во время предлучевой подготовки 14.12.2020 у ребенка были отмечены нарастание желтухи, выраженный болевой синдром.

По данным комплексного обследования получены данные о развитии острого панкреатита, токсического гепатита. Также отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевых узлов головки поджелудочной железы (до 11,7 × 10,0 × 6,4 см). За время наблюдения и проведенной терапии в условиях отделения состояние ребенка стабилизировалось, однако оставалось тяжелым. Стабилизация достигнута за счет частичного купирования болевого синдрома, уменьшения желтухи, снижения уровня билирубина.

В связи с прогрессированием заболевания и риском развития летальных осложнений проведение специального противоопухолевого лечения было прекращено.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи ребенок скончался, период дожития составил 15 мес.

Клинический случай 3

Анамнез жизни. Мальчик К., 3 лет, от 4-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, неспецифического кольпита, от 2-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3040 г, рост — 49 см, 8 / 9 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок рос и развивался согласно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание. Онкологичес-

кий анамнез не отягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Анамнез заболевания. С середины марта 2019 г. мама заметила появление припухлости в области правого верхнего века. Обратились к педиатру и офтальмологу по месту жительства. Было рекомендовано дополнительное обследование, по данным которого выявлено новообразование правой орбиты размерами 3,4 × 2,1 × 2,4 см. Ребенок комплексно обследован в НИИ ДООГ. Поставлен диагноз: альвеолярная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, T2bN0M0, III стадия. В ходе молекулярно-генетического исследования транслокации гена FKHR (13q14) методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) в 50 % опухолевых клеток была обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. В период с 14.05.2019 по 20.12.2019 пациент получил полную программную терапию по протоколу RMS-2005 группы высокого риска. С декабря 2019 г. находился в ремиссии.

По результатам контрольной МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, проведенной в июле 2020 г., обнаружено накопление РФП в виде появления новообразования в правой орбите, распространяющегося в правый кавернозный синус, правые отделы решетчатого лабиринта и основную пазуху, размерами ~5,1 × 3,5 × 3,4 см. С учетом признаков рецидива опухоли в период с 23.07.2020 по 02.03.2021 проведена полная программная противорецидивная терапия. С марта 2021 г. ребенок находился в ремиссии.

По результатам контрольного УЗИ органов брюшной полости, выполненного в июле 2021 г., в области тела поджелудочной железы, больше справа, выявлен гипоехогенный участок неоднородной структуры размерами 1,8 × 1,8 × 2,4 см с нечеткими неровными контурами.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка было средней степени тяжести за счет

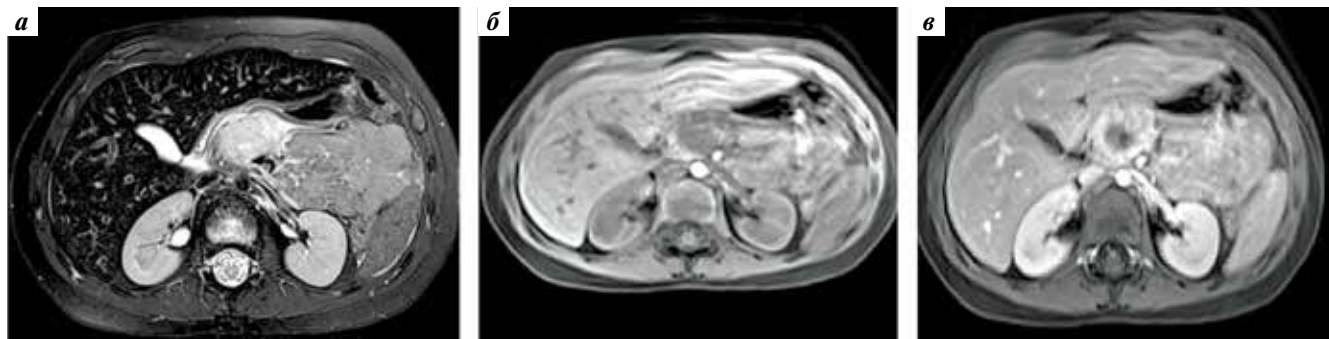


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография пациента К., 3 лет, при инициальной диагностике: а — в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Метастаз альвеолярной рабдомиосаркомы на границе головки и тела поджелудочной железы размерами 3,2 × 2,3 × 3,7 см

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of patient K., 3 years old, at initial diagnostics: а — in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б — in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в — in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. Metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma at the border of the head and body of the pancreas, measuring 3.2 × 2.3 × 3.7 cm

основного заболевания. Боль в животе не беспокоила, видимых клинических проявлений поражения поджелудочной железы и печени не было.

Проведенные обследования. Для подтверждения 2-го рецидива заболевания в условиях НИИ ДООГ проведено комплексное обследование. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на границе головки и тела поджелудочной железы выявлено округлое новообразование солидной структуры с некрозом в центральных отделах размерами ~3,2 × 2,3 × 3,7 см. При внутривенном контрастировании отмечалось накопление контрастного препарата в солидном компоненте опухоли (рис. 6).

По данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ от 21.04.2021 отмечено неравномерное накопление РФП в новообразовании неоднородной структуры размерами 3,7 × 2,4 см на границе тела и головки поджелудочной железы (SUV_{max} 4,98). Диффузно повышено накопление РФП в теле и хвосте поджелудочной железы до SUV_{max} 2,14 без видимых изменений по данным КТ (рис. 7). Также отмечено накопление РФП в костях ключицы, верхних и нижних конечностей, теле позвонка C_4 и ключицах. Данные изменения соответствуют метастатическому поражению костей и костного мозга.

На консилиуме детских онкологов решено на 1-м этапе начать лекарственное лечение. Ребенку проведены 4 курса системной химиотерапии по схеме ISE: этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни, ифосфамид в дозе 1800 мг/м² в 1–5-й дни, карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день.

При оценке опухолевого статуса после 4-го курса химиотерапии достигнуты полная регрессия метастатического очага в поджелудочной железе и частичная регрессия опухолевого процесса в костях (рис. 8).

На следующем этапе проведен курс лучевой терапии метастатических очагов с параллельным проведением химиотерапии препаратом топотекан в монорежиме в дозе 0,75 мг/м² в 1–5-й дни. По результатам

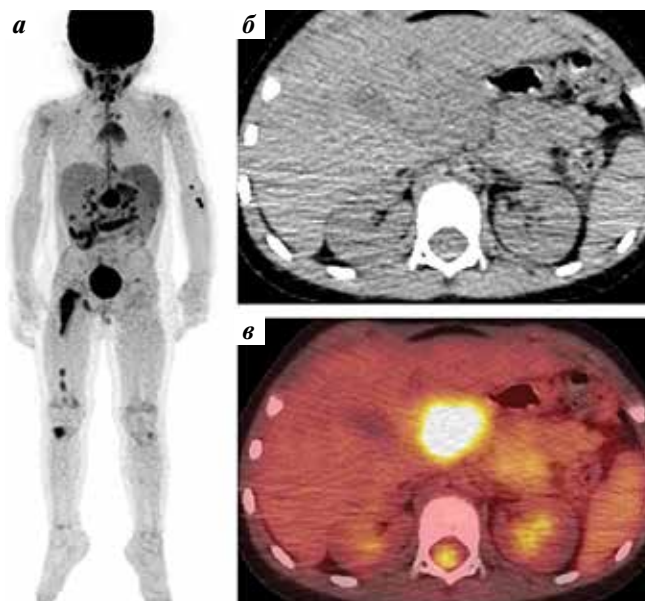


Рис. 7. Дополнительные исследования пациента К., 3 лет: а — повышение накопления ^{18}F фтордезоксиглюкозы в объемном новообразовании на границе тела и головки поджелудочной железы во фронтальной проекции на позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ); б — проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIR) на уровне метастаза в поджелудочной железе в режиме КТ в аксиальной проекции; в — проекция MIR на уровне метастаза в поджелудочной железе в совмещенном режиме ПЭТ-КТ в аксиальной проекции

Fig. 7. Additional studies of patient K., 3 years old: а — increased accumulation of ^{18}F fluorodeoxyglucoses in a volumetric neoplasm at the border of the body and head of the pancreas in the frontal projection on a positron emission tomography — computed tomography study (PET-CT); б — maximum intensity projection (MIR) at the level of pancreas metastasis in the CT mode in the axial projection; в — MIR at the level of metastasis in the pancreas in the combined PET-CT mode in the axial projection

контрольной МРТ всего тела с внутривенным контрастированием отмечена отрицательная динамика в виде появления и увеличения узловых новообразований в нижней

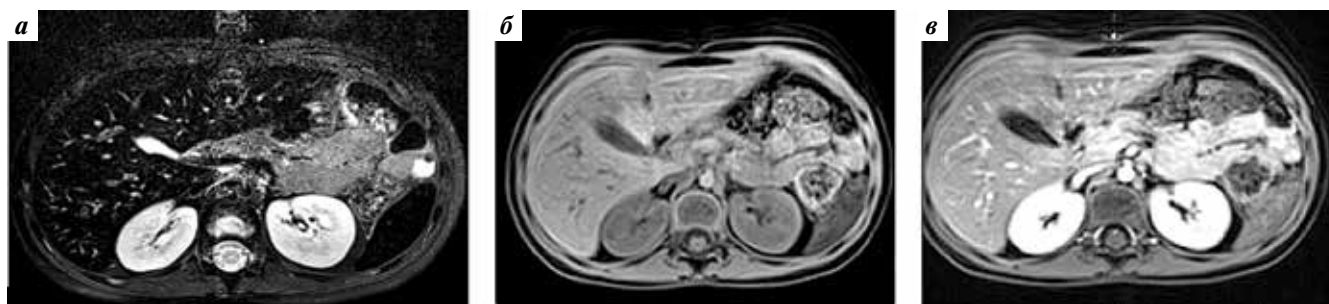


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография пациента К., 4 лет, после 4 курсов химиотерапии: а — в режиме Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани до введения контрастного препарата; в — в режиме Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Головка поджелудочной железы незначительно увеличена, бугристая, без достоверных признаков узловых образований

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of patient K., 4 years old, after 4 cycles of chemotherapy: а — in T2 WI mode with suppression of the signal from adipose tissue; б — in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue before the introduction of a contrast agent; в — in T1 with suppression of the signal from adipose tissue after injection of a contrast agent. The head of the pancreas is slightly enlarged, bumpy, without reliable signs of nodular formations

трети правой бедренной кости и на границе головки и тела поджелудочной железы. В связи с прогрессированием опухолевого процесса и исчерпанностью противоопухолевой терапии лечение прекращено.

Прогноз у данного пациента неблагоприятный. Ребенок находится под наблюдением педиатра, детского онколога и врача паллиативной медицины по месту жительства.

Обсуждение

В нашей небольшой когорте пациентов с альвеолярной РМС параменингеальной локализации наблюдалось метастатическое поражение поджелудочной железы. Прогноз у таких больных крайне неблагоприятный. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания, 1 пациент в настоящее время получает курс химиотерапии.

Метастазы в поджелудочной железе у 2 пациентов были клинически бессимптомными; диагноз установлен при проведении планового УЗИ органов брюшной полости, а также в ходе более прицельных методов исследования, таких как МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. У 1 больного наблюдались симптомы обструктивной желтухи.

У 2 пациентов метастатический очаг определялся в головке поджелудочной железы, у 1 — в ее теле. У 1 больного наблюдалось сопутствующее расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков.

У 1 пациента было изолированное поражение поджелудочной железы без метастатического поражения других частей тела, у 2 — поражение поджелудочной железы и метастазы в легких, костях и костном мозге. Метастазы в других органах диагностированы одновременно с метастазами в поджелудочной железе. Однако их наличие в поджелудочной железе нельзя считать независимым неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку они обычно возникали на фоне распространенного опухолевого процесса.

При проведении МРТ органов брюшной полости метастазы в поджелудочной железе имели высокий сигнал в режиме Т2-ВИ и низкий — в режиме Т1-ВИ по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы. В режиме диффузионно-взвешенных изображений (diffusion weighted imaging, DWI) отмечалось ограничение диффузии солидным компонентом опухоли.

В соответствии с рекомендациями COG, диагностика распространенности сарком мягких тканей для оценки состояния органов брюшной полости предполагает проведение КТ или МРТ. Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, NCI) США включил выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в комплексное обследование детей с подозрением на злокачественное новообразование. Результаты ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ подтвердили наличие метастатического очага в поджелудочной железе у всех пациентов. При стартовом исследовании, выполненном до начала лечения, у них выявлена гипераккумуляция РФП в образовании поджелудочной железы. Двум пациентам ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ проведена в процессе лекарственной терапии с целью оценки ее динамики. Однако из-за малого числа больных получить статистически достоверные данные на сегодняшний момент невозможно.

Интерпретация результатов морфологических и молекулярно-генетических исследований опухолевого материала, представленная в нашей работе, основана на обнаружении маркеров, которые встречаются при альвеолярной РМС. Они упоминаются и в других работах [6]. При молекулярно-генетическом исследовании транслокации гена *FKHR* (13q14) методом FISH с использованием флуоресцентного зонда FOXO1 Break Apart FISH Probe Kit (CytoTest, США) у всех пациентов обнаружена транслокация участка 13q14, характерная для альвеолярной РМС. По нашим данным, наличие такой транслокации в более чем 80 % опухолевых клеток отрицательно влияет на прогноз заболевания,

однако небольшое количество наблюдений не позволяет получить достоверные сведения.

Исследователи из Sackler School of Medicine (Тель-Авив, Израиль) предположили, что перестройка гена *FOXO1* при альвеолярной РМС может индуцировать транскрипцию IGF-I и других факторов роста, что дополнительно наводит на мысль об аутокринных механизмах клеточной пролиферации [20].

Поджелудочная железа находится под влиянием IGF и IGF-подобных белков. Такие генетические взаимосвязи повышают вероятность того, что поджелудочная железа может быть мишенью мультисистемного опухолевого поражения при альвеолярной РМС.

Заключение

Заболеваемость РМС составляет примерно 4,3 случая на 1 млн детского населения. Для определения стадии заболевания и планирования лечения необходима не только оценка состояния костных структур и мягких тканей основания черепа, наличия интракраниально-

го распространения, регионарных метастазов, но и выявление отдаленных метастатических очагов.

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики отдаленных метастатических очагов при РМС. В медицинской литературе имеется небольшое количество работ, указывающих как на успешное, так и на неудачное применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Наши данные показали, что этот метод обладает превосходной диагностической точностью. Таким образом, включение в стандарт исследования органов брюшной полости ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при РМС параменингеальной локализации, возможно, улучшит показатели выживаемости за счет более раннего выявления метастатического процесса или рецидива заболевания.

Наш клинический опыт подтверждает важность оценки состояния органов брюшной полости у пациентов с опухолями головы и шеи и для ранней диагностики метастатического поражения и совершенствования протоколов обследования у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S. et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2, 600 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3391–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7483
2. Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B. et al. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005. *Cancer* 2009;115(18):4218–26. DOI: 10.1002/cncr.24465
3. Pappo A.S., Shapiro D.N., Crist W.M. Rhabdomyosarcoma. Biology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(4):953–72. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70539-3
4. Шарлай А.С., Ботиралиева Г.К., Друй А.Е. и др. Распространенность аномалий гена *FOXO1* в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(4):82–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
5. Sharlai A.S., Botiraliyeva G.K., Drui A.E. et al. Prevalence of *FOXO1* gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(4):82–7. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
6. Thway K., Wang J., Wren D. et al. The comparative utility of fluorescence in situ hybridization and reverse transcription-polymerase chain reaction in the diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma. *Virchows Arch* 2015;467(2):217–24. DOI: 10.1007/s00428-015-1777-9
7. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y. et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):10.1002/pbc.26645. DOI: 10.1002/pbc.26645
8. Dagher R., Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist* 1999;4:34–44.
9. Enzinger F.M., Shiraki M. Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. *Cancer* 1969;24(1):18–31. DOI: 10.1002/1097-0142(196907)24:1<18::AID-CNCR2820240103>3.0.CO;2-5
10. Maurer H.M., Gehan E.A., Beltangady M. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71(5):1904–22. DOI: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1904::aid-cncr2820710530>3.0.co;2-x
11. Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H. et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13(3):610–30. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.610
12. Jha P., Frölich A.M.J. Unusual association of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic metastasis: emerging role of PET-CT in tumor staging. *Pediatr Radiol* 2010;40(8):1380–6. DOI: 10.1007/s00247-010-1572-3
13. Khalbuss W.E., Gherson J., Zaman M. Pancreatic metastasis of cardiac rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration. A case report. *Acta Cytol* 1999;43(3):447–51. DOI: 10.1159/000331098
14. Scott J., Cowell J., Robertson M.E. et al. Insulin-like growth factor-II gene expression in Wilms' tumour and embryonic tissues. *Nature* 1985;317(6034):260–2. DOI: 10.1038/317260a0
15. El-Badry O.M., Minniti C., Kohn E.C. et al. Insulin-like growth factor II acts as an autocrine growth and motility factor in human rhabdomyosarcoma tumors. *Cell Growth Differ* 1990;1(7):325–31.
16. McCarville M.B., Christie R., Daw N.C. et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR* 2005;184(4):1293–304. DOI: 10.2214/ajr.184.4.01841293
17. Norman G., Fayter D., Lewis-Light K. et al. An emerging evidence base for PET-CT in the management of childhood rhabdomyosarcoma: systematic review. *BMJ Open* 2015;5(1):e006030. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006030
18. Tateishi U., Hosono A., Makimoto A. et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23(2):155–61. DOI: 10.1007/s12149-008-0219-z
19. Volker T., Denecke T., Steffen I. et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435–41. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2473
20. Kleis M., Daldrup-Link H., Matthay K. et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):23–36. DOI: 10.1007/s00259-008-0911-1
21. Ayalon D., Glasser T., Werner H. Transcriptional regulation of IGF-I receptor gene expression by the PAX3-FKHR oncoprotein. *Growth Horm IGF Res* 2001;11(5):289–97. DOI: 10.1054/ghir.2001.0244

Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
В.Г. Поляков: разработка концепции лечения, научное и практическое руководство, научное и литературное редактирование;
Т.В. Горбунова: разработка концепции лечения, научное и литературное редактирование;
О.А. Меркулов: хирургическое сопровождение пациентов;
А.Л. Кашанина: интерпретация данных МРТ, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;
А.А. Оджарова: проведение и интерпретация описания результатов ПЭТ-КТ, подбор иллюстративного материала, написание текста статьи;
А.М. Строганова: проведение молекулярно-генетических исследований, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.D. Rodina: participation in treatment, literature review on the topic of the article, article writing;
V.G. Polyakov: development of the concept of treatment, scientific and practical guidance, scientific and literary editing;
T.V. Gorbunova: development of the concept of treatment;
O.A. Merkulov: surgical support of patients;
A.L. Kashanina: interpretation of MRI results, selection of illustrative material, article writing;
A.A. Odzharaova: conducting and interpreting the description of PET-CT results, selecting illustrative materials, article writing;
A.M. Stroganova: conducting molecular genetic studies, preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Родина / A.D. Rodina: <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>
В.Г. Поляков / V.G. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>
Т.В. Горбунова / T.V. Gorbunova: <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>
О.А. Меркулов / O.A. Merkulov: <http://orcid.org/000-0002-8533-0724>
А.А. Оджарова / A.A. Odzharaova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>.
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Written voluntary informed consent was obtained from the parents of the patients for the use of medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Статья поступила: 06.09.2022. **Принята к публикации:** 30.10.2022.

Article submitted: 06.09.2022. **Accepted for publication:** 30.10.2022.