

хирургическим отделением №1 ГЛПУ ТО «ОКБ №2», главный детский хирург г. Тюмени. E-mail: akselegov@mail.ru; тел. раб. 8(3452) 28-70-35.

**Емельянова Виктория Александровна** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ ТО «ОКБ №2», г. Тюмень. E-mail: Oria@yandex.ru; тел. раб. 8(3452)28-70-04.

**Сергиенко Татьяна Владимировна** – врач детский хирург детского хирургического отделения №1 ГБУЗ ТО «ОКБ №2», г. Тюмень. E-mail: sergienko-tv@mail.ru; тел. раб. 8(3452) 28-70-35.

УДК 616.831.47-006.484-053.2-085.28:615.849

Р.Р. Байрамгулов<sup>1,2</sup>, А.А. Гумеров<sup>2</sup>, Р.А. Гумеров<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ЗРИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ХИАЗМАЛЬНО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

R.R. Bayramgulov<sup>1,2</sup>, A.A. Gumerov<sup>2</sup>, R.A. Gumerov<sup>1</sup>

## RESULTS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH BENIGN OPTIC PATHWAYS AND CHIASMATIC-HYPOTALAMIC GLIOMAS

<sup>1</sup>Republican Children Clinical Hospital, Ufa

<sup>2</sup>Bashkirian Medical State University, Ufa

Проведена оценка результатов лечения детей с глиомами зрительных путей и хиазмально-гипоталамической области. Лечение проводилось путем назначения пролонгированной химиотерапии или радиотерапии.

В период с 16.05.2007 по 11.06.2014 в исследование было включено 20 детей с ГЗП и ХГО, получавших лечение в нашем центре. Химиотерапия состояла из индукционной фазы с еженедельным использованием винкристина в день 1 на 1–10 неделе и разовой дозы карбоплатина в день 1 на 1, 4, 7 и 10 неделе. Во время консолидации оба препарата назначались соответствующим образом каждые 4 недели. В случае рецидива или прогрессии назначалась химиотерапия второй линии или радиотерапия. В группе исследования радиотерапия была назначена двум пациентам. Радиотерапия также первично назначалась у детей старше 8 лет.

Уровень объективных ответов (Частичный ответ, Полный ответ) на химиотерапию составил 69,2%. 4-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 80% и 85% соответственно. Объективный ответ на радиотерапию наблюдался у обоих пациентов, подвергшихся этому лечению. 4-летняя ВБП и ОВ составили 66,6%.

Значительная часть детей с ОЗП и ХГО может избежать радиотерапии после пролонгированной химиотерапии. Отсрочка иррадиации с использованием протоколов химиотерапии улучшила выживаемость без прогрессирования в исследованной популяции.

**Ключевые слова:** глиомы зрительных путей и гипоталамуса, глиомы низкой злокачественности, химиотерапия, дети.

To evaluate the results of treatment of children with optic pathways and chiasmatic-hypothalamic gliomas (OP and CHG) through the appointment of prolonged chemotherapy, radiotherapy or observation. Between 16.05.2007 and 11.06.2014 in the study included 20 children with OP and CHG and treated at our center. The chemotherapy consisted of an induction phase with weekly using vincristine at Day 1 and 1–10 week single dose of carboplatin on Day 1 at 1, 4, 7 and 10 weeks. During the consolidation of both drugs administered properly every 4 weeks. In the case of relapse or progression of prescribed second-line chemotherapy or radiotherapy. Radiotherapy as administered primarily in children older than 8 years.

The level of objective response (partial response, complete response) to chemotherapy was 69.2%. 4-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was 80% and 85%, respectively. Objective response to radiotherapy was observed in both patients undergoing this treatment. 4-year PFS and OS was 66.6%.

A significant proportion of children with OP and CHG can avoid radiotherapy after prolonged chemotherapy. Postponement of irradiation with chemotherapy protocols improved progression-free survival in the study population.

**Key words:** optical pathway glioma, hypothalamic glioma, low grade glioma, chemotherapy, children.

### Введение

Глиомы зрительных путей и хиазмально-гипоталамической области (ГЗП и ХГО) составляют 5% опухолей головного мозга в детском возрасте. Приблизительно 65% этих опухолей развиваются у детей в возрасте младше 5 лет [1]. Несмотря на то, что ГЗП и ХГО обычно представлены доброкачественными глиомами, их поведение очень непредсказуемо и варьирует от спонтанной регрессии до прогрессирования с выраженными зрительными, неврологическими, эндокринологическими нарушениями, нередко со смертельным исходом [2, 3]. Не существует клинических, радиологических или гистологических характеристик, позволяющих отличить агрессивные и индолентные опухоли. Последние сообщения указывают, что эти опухоли более агрессивны у детей младшего возраста [4]. Наиболее подходящая стратегия лечения для этих опухолей до сих пор не определена [5].

Оперативные методы редко используются в качестве первичного лечения ГЗП и ХГО. В этих условиях радиотерапия (РТ) может быть эффективной для контроля опухоли у пациентов с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 83–90% [6,7]. Из-за обусловленных радиацией долгосрочных побочных эффектов, таких, как церебральная васкулопатия [8], когнитивные нарушения [9] или эндокринные дефициты [10], была предложена химиотерапия (ХТ) для отсрочки или исключения РТ, особенно у детей младшего возраста [11, 12, 13].

В связи с этим мы провели ретроспективное исследование ХТ и РТ (консервативного метода лечения) у детей с ГЗП и ХГО. В случае прогрессии дети получали мультиагентную ХТ в течение 81 недели, но не облучались при условии, что болезнь оставалась стабильной на ХТ. Если наступало дальнейшее прогрессирование, в зависимости от возраста пациента назначалась ХТ второй линии или РТ. Дети с ГЗП и ХГО и нейрофиброматозом типа 1 (НФ1) получали только ХТ, независимо от возраста. РТ проводилась только у детей старше 8 лет. Мы сообщаем результаты этого подхода у 20 детей.

### Материалы и методы исследования

#### Критерии включения

В исследование были включены пациенты с прогрессирующей ГЗП и ХГО. Прогрессия определялась радиологически и/или клинически (значительное ухудшение зрения или новые неврологические симптомы). В группу исследования входили как пациенты с впервые выявленной опухолью и выраженными зрительными и неврологическими нарушениями, так и пациенты с метастазами.

Хирургический метод использовался перед включением в исследование, для уменьшения гидроцефалии путем шунтирования, дренирования кисты или для уменьшения размеров опухоли. В последнем случае ХТ назначалась при прогрессировании резидуальной опухоли. Другими критериями включения стали возраст младше 16 лет; отсутствие предшествующей ХТ или РТ; нормальные функции слуха, печени и почек; отсутствие беременности и лактационного периода; информированное согласие, полученное от пациента или его законных представителей (родители или опекуны) в соответствии с рекомендациями учреждения.

#### Гистология и нейровизуализация

Гистологическое подтверждение диагноза не было обязательным для включения в исследование. Специфические нейрорадиологические критерии без биопсии допускались для диагностики глиом низкой злокачественности (ГНЗ) зрительных путей и хиазмально-гипоталамической области при наличии НФ1 [14]. Все имеющиеся образцы (после биопсии и неполной резекции) были пересмотрены в двух независимых гистологических лабораториях. Гистологические подтипы и степень злокачественности определялись в соответствии с критериями ВОЗ [15]. В исследование включались только доброкачественные опухоли (т.е. I или II степени злокачественности).

#### Режим химиотерапии

ХТ состояла из периода индукции, на первом этапе которой пациенты получали винкристин ежедневно  $1,5 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно в день 1 на 1–10 неделе, карбоплатин  $550 \text{ мг/м}^2$  в виде 1-часовой инфузии в день 1 на 1, 4, 7 и 10 неделе. Второй этап индукции предполагал назначение винкристина и карбоплатина в день 1 на 13, 17, 21 неделе. В период консолидации пациенты получали винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно в день 1, 8, 15, карбоплатин  $550 \text{ мг/м}^2$  в виде 1-часовой инфузии в день 1 с интервалом 6 недель с 25 по 81 недели лечения. В случае прогрессии или аллергии на карбоплатин назначалась химиотерапия второй линии с использованием винкристина/цисплатина и винкристина/циклофосфида.

Этот протокол химиотерапии прекращался в случае наступления прогрессии болезни (т.е. увеличение объема опухоли более чем 25% и/или ухудшения клинических признаков) или непереносимой негематологической токсичности.

#### Другое лечение

В случае прогрессии или рецидива назначалась ХТ второй линии с учетом возраста пациента, для того чтобы отложить дополнительное использование РТ. Облучение с применением современных техник планирования и лечения (суммарная доза от 50,4 до 54 Гр) было использовано у детей старше 8 лет с прогрессирующей опухолью, с неврологическим или офтальмологическим ухудшением, при отсутствии НФ1, в случае если прогрессия произошла несмотря на ХТ. В конце протокола ХТ облучение не назначалось пациентам со стабильной или сокращающейся резидуальной опухолью.

#### Диагностические процедуры

Тщательный осмотр кожи на предмет НФ1 и офтальмологическое исследование проводились в момент постановки диагноза и во время лечения. НФ1 статус определялся в соответствии с консенсусными критериями, принятыми Национальным Институтом Здоровья [16].

Офтальмологическое исследование состояло из обязательного осмотра глазного дна, в последующем, если позволял возраст пациента, проводилось исследование остроты зрения и полей зрения. Зрительно-вызванный потенциал также использовался, когда был необходим, для оценки зрительного дефицита.

Выявление распространения процесса проводилось с помощью КТ и МРТ. Локорегиональное распространение опухоли определялось в соответствии с классификацией Dodge [17]. Стадия I соответствовала опухоли, ограниченной зрительным нервом, стадия II соответствовала опухоли, вовлекающей хиазму с или без вовлечения зрительного нерва, и стадия III соответствовала опухоли с распространением в сторону гипоталамуса. Результат трех наибольших измерений солидной части опухоли использовался для определения объема опухоли. В случае интракраниальных метастазов или наличия подозрительных клинических симптомов радиологическое обследование завершалось спинальной МРТ.

Нейрорадиологическое наблюдение состояло из краниальной МРТ, которая проводилась каждые 6 месяцев после определения показаний к консервативному лечению. Ответ был оценен клинически и радиологически отдельными исследователями во время химиотерапии. Все изображения МРТ подвергнуты ретроспективному централизованному обзору с использованием стандартных критериев Международного общества детской онкологии [18]. Лучший ответ оценивался в любое время после начала «нехирургического лечения» и был сохранен для оценки после центрального обзора.

Офтальмологическое обследование было запланировано каждые 6 месяцев до завершения второго года после начала консервативного лечения, и далее каждый год.

#### Статистический анализ

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась с помощью метода Kaplan-Meier [19] и определялась как время с момента установления

Характеристика пациентов в зависимости от возраста, пола, НФ1 статуса, Dodge стадии

| Характеристики | №  | %     |
|----------------|----|-------|
| Возраст        |    |       |
| <1 лет         | 2  | 10,0  |
| 1–4 года       | 8  | 40,0  |
| 5–10 лет       | 4  | 20,0  |
| >11 лет        | 6  | 30,0  |
| и              |    |       |
| <8 лет         | 14 | 70,0  |
| >8 лет         | 6  | 30,0  |
| Пол            |    |       |
| Мальчики       | 11 | 55,0  |
| Девочки        | 9  | 45,0  |
| НФ1 статус     |    |       |
| Позитивный     | 7  | 35,0  |
| Негативный     | 13 | 65,0  |
| Dodge стадия   |    |       |
| I              | 3  | 15,0  |
| II             | 8  | 40,0  |
| III            | 3  | 15,0  |
| II–III         | 6  | 30,0  |
| Итого          | 20 | 100,0 |

диагноза до момента смерти от любой причины, прогрессии резидуальной опухоли, рецидива после полной ремиссии, появления новых или прогрессии существующих метастазов или до последнего повторного посещения для пациентов, у которых болезнь оставалась стабильной или у которых не развивался рецидив. Статистические различия в ВБП были протестированы с использованием двустороннего log-rank теста [20].

### Результаты и их обсуждение

#### Характеристика пациентов

В период с 16.05.2007 по 11.06.2014 в исследование включено 20 детей с ОЗП и ХГО, из них 11 мальчиков (55%) и 9 девочек (45%). На момент анализа среднее время наблюдения составило 44,15 месяца (диапазон от 0,5 до 96 месяцев). Основные клинические характеристики представлены в таблице 1.

Семь детей (35%) отвечали диагностическим критериям НФ1 Национального Института Здоровья. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 72,5 месяцев (диапазон от 5 до 154 месяцев), в то время как дети с НФ1 были старше (79 месяцев; от 28 до 149 месяцев;  $P=0,01$ ). Все пациенты на момент установления диагноза имели офтальмологические нарушения, 16 – неврологические симптомы (80%), 7 – проявления диэнцефального синдрома (35%), 5 – эндокринные нарушения (25%). Офтальмологические нарушения были представлены снижением зрения у 13 пациентов (65%), слепотой – у 7 пациентов (35%).

Поражение только зрительных нервов выявлено в трех случаях (15%), только хиазмы в 4 случаях (20%), поражение хиазмы, диэнцефальной области, в том числе гипоталамуса, в 6 случаях (30%), хиазмы и зрительных нервов в трех случаях (15%), хиазмы, зрительных нервов и диэнцефальной области в четырех случаях (20%). Три пациента (15%) имели опухоли

ли в стадии I в соответствии с Dodge классификацией; в восьми случаях (40%) определена Dodge стадия II; в трех случаях (15%) Dodge стадия III; шесть пациентов (30%) имели Dodge стадию II–III. В начале лечения три пациента с Dodge стадией I, II и II–III имели мультицентричную болезнь с диссеминацией опухоли, двое из них с НФ1.

Два пациента (10%) с опухолью Dodge стадии I и 4 пациента (20%) с опухолью Dodge стадии II и НФ1 не оперированы, и диагноз у них установлен на основании нейровизуализации. Радиологический диагноз без биопсии также задокументирован у одного пациента с глиомой зрительного нерва справа Dodge стадии I, не имевшего признаки НФ1. Первичная операция выполнена у 13 из 20 пациентов (65%), из них частичная резекция опухоли проведена в 8 случаях (40%), субтотальная резекция в 2 случаях (10%) и биопсии в 3 случаях (15%). Один пациент с фибриллярно-протоплазматической астроцитомой, Dodge стадией II–III и мультицентричной болезнью умер от прогрессирующего отека мозга после частичной резекции опухоли.

Пять детей (25%) после резекции опухоли (двое после субтотальной резекции, трое после частичной резекции) включены в группу наблюдения по причине отказа от необходимого консервативного лечения. Средний возраст в группе наблюдения составил 38,2 месяцев (диапазон от 5 до 156 месяцев). Пятнадцать детей (75%) после резекции или радиологического диагноза включены в группу консервативного лечения.

ХТ была инициирована на момент постановки диагноза у 13 пациентов (65%) в связи с офтальмологическими нарушениями (у всех 13 больных) и в связи с выраженными эндокринологическими симптомами (4 больных), диэнцефальным синдромом (4 больных). ХТ была начата после хирургии у 6 детей (30%), после радиологического подтверждения диагноза у 6 детей с НФ1 и у одного пациента

с глиомой зрительного нерва справа Dodge стадии I, не имевшего признаки НФ1. Средний возраст начала химиотерапии был 73,6 месяца (диапазон от 28 до 151 месяца); дети с NF1 были старше (79 месяцев; от 28 до 149 месяцев;  $P=0,01$ ).

В группу РТ попали два пациента, из них одному проведена частичная резекция опухоли, другому биопсия опухоли с последующей ХТ, которая была заменена РТ в связи с непереносимой токсичностью химиотерапии. В эту же группу можно было отнести пациента с фибриллярно-протоплазматической астроцитомой, Dodge стадией II–III и мультицентричной болезнью, который умер от прогрессирующего отека мозга после частичной резекции опухоли. Средний возраст начала РТ составил 151 месяц (диапазон от 148 до 151 месяца).

Опухолевые образцы были получены у 13 пациентов с помощью биопсии ( $n=2$ ), субтотальной резекции ( $n=2$ ) или частичной резекции ( $n=8$ ). Гистологический тип опухоли у всех пациентов представлен астроцитомой низкой степени злокачественности, из них в 5 случаях диагностирована пилоцитарная астроцитома I степени злокачественности, в одном случае фибриллярная астроцитома II степени злокачественности, в двух протоплазматическая астроцитома II степени злокачественности и в 5 случаях смешанные астроцитомы II степени злокачественности.

#### *Ответ на консервативное лечение*

После центрального обзора всех КТ, МРТ исследований в процессе радиологического наблюдения в группе ХТ 1 пациент (7,7%) имел полный ответ, как лучший ответ на ХТ. Восемь детей имели частичный ответ (61,5%) и 3 стабилизацию болезни (23,1%). Частота объективных ответов (частичный и полный ответ) составила 69,2%. Только 1 из 13 пациентов не ответил на ХТ и дал прогрессию болезни, которая привела его смерти. Один пациент дал прогрессию болезни после биопсии, ХТ после достижения частичной ремиссии. Среднее время наблюдения составило 48 месяцев (диапазон от 3 до 96 месяцев).

Среди двоих пациентов группы РТ у одного после частичной резекции и облучения получен частичный ответ, у другого после биопсии опухоли и ХТ, которая была приостановлена из-за непереносимой токсичности, в результате облучения получен полный эффект. В эту же группу можно было отнести пациента с Dodge стадией II–III, мультицентричной болезнью и диссеминацией опухоли, который умер от прогрессирующего отека мозга после частичной резекции опухоли. Среднее время наблюдения составило 31,5 месяца (от 0,5 до 73 месяцев).

В группе наблюдения четыре пациента имеют частичную ремиссию, один находится в полной ремиссии. Среднее время наблюдения составило 47,4 месяца (от 27 до 70 месяцев).

#### *Выживаемость без прогрессирования и Общая выживаемость*

Медиана наблюдения в популяции составила 48 месяцев (диапазон от 3 до 91 месяца) после начала ХТ. ВВП для всей популяции составила 80% в течение 4 лет. ОВ для всей популяции составила 85% в течение 4 лет. Три пациента умерло, один после прогрессирования заболевания, другой после хирургического вмешательства, третий от осложнений ХТ.

Оптимальное лечение детей с ГЗП и ХГО продолжает быть областью противоречий в научной

литературе и представляет проблему для детских онкологов. Это определяется множеством факторов, включая распространенность поражения, вариабельное естественное течение болезни, болезнь-модифицирующий эффект НФ1.

Большинство центров предпочитают длительное наблюдение пациентов с ГЗП и ХГО, ассоциированных с НФ1, показания к лечению в этих случаях включают ухудшение зрения, неврологический дефект и эндокринопатию. В зависимости от клинических факторов, локальных ресурсов и предпочтения специалиста текущие опции активного лечения включают моно- или мультимодальную терапию с использованием хирургии, ХТ или РТ. Полная хирургическая резекция возможна и куративна для случаев со стадией Dodge I, но обычно используется для случаев, когда произошла потеря зрения в пораженном глазу. Вместе с тем хирургическое вмешательство для пациентов с вовлечением срединных структур, таких как таламус, гипоталамус и хиазма, ограничено и в большинстве случаев используется для декомпрессии.

РТ (45–60 Гр) является стандартом лечения для ГЗП и ХГО с уровнем ВВП 69–28% [6, 21]. Ассоциированная долгосрочная токсичность при РТ включает эндокринопатию, васкулопатию, вторые злокачественные опухоли и нейрокогнитивные нарушения. [21, 22, 23]. Childhood Cancer Survivor Study сообщило об относительном риске в 29% (95% доверительный интервал, 13.8–60.7) более позднего развития других опухолей головного мозга после краниального облучения. Совокупный уровень возникновения вторых опухолей головного мозга после краниального облучения 6,9% (95% доверительный интервал, 4,47–9,33%) в течение 25 лет [24, 25]. Однако можно утверждать, применение последних достижений, в том числе фракционированной стереотаксической РТ, РТ с модуляцией интенсивности и протонной терапии, уменьшает количество осложнений [26]; данные о конечных результатах этих исследований все еще находятся на ранних стадиях.

Несколько исследований показали, что ХТ (в частности, режимы, основанные на карбоплатине) являются эффективной модальностью лечения, особенно у маленьких детей с ГНЗ с уровнем 3-летней ВВП 53–78% и 5-летней ВВП 45–63% [4, 12, 27]. В этой популяции ХТ позволяет отсрочить проведение РТ до достижения более старшего возраста [4, 11, 28, 29]. Эта отсрочка в использовании РТ не имеет негативного влияния на ОВ среди этих пациентов [22]. Национальные кооперированные исследовательские группы [Children's Oncology Group (COG), International Society of Paediatric Oncology (SIOP)] использовали ХТ в качестве терапии первой линии для детей, не достигших возраста 10 лет, чтобы свести к минимуму связанные с облучением последствия для незрелого мозга (POG 9952; SIOP-LGG-1996).

#### **Выводы**

1. Химиотерапия с использованием винкристина и карбоплатина демонстрирует хорошие результаты. Значительная часть детей с ОЗП и ХГО может избежать радиотерапии после пролонгированной химиотерапии.
2. Отсрочка иррадиации с использованием протоколов химиотерапии улучшила выживаемость без прогрессирования в исследованной популяции.

3. В случае неэффективности химиотерапии может быть успешно использована радиотерапия, особенно у детей старшего возраста.

#### Список литературы

1. Pollack IF. Brain tumors in children// N Engl J Med. 1996. 331:1500–1507.
2. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, et al. Spontaneous regression of optic gliomas: Thirteen cases documented by serial neuroimaging//Arch Ophthalmol. 2001.119:516–529.
3. Astrup J. Natural history and clinical management of optic pathway glioma//Br J Neurosurg. 2003.17(4):327–335.
4. Silva MM, Goldman S, Keating G, et al. Optic pathway hypothalamic gliomas in children under three years of age: the role of chemotherapy//PediatrNeurosurg.2000.33:151–158.
5. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, et al. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre// Eur J Pediatr. 2000;159:692–696.
6. Tao ML, Barnes PD, Billett AL, et al. Childhood optic chiasm gliomas: Radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome//Int J RadiatOncolBiol Phys. 1997. 39:579–587.
7. Cappelli C, Grill J, Raquin M, et al. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era// Arch Dis Child. 1998. 79:334–338.
8. Grill J, Couanet D, Cappelli C, et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma//Ann Neurol. 1999. 45:393–396.
9. Merchant TE, Golubeva O, Kiehna EN, et al. Neurocognitive effects of radiation therapy // Int J RadiatOncolBiol Phys. 2001;51(Suppl 1):136.
10. Collet-Solberg PF, Sernyak H, Satin-Smith M, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma//ClinEndocrinol (Oxf). 1997.47:79–85.
11. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emsler A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy—report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma—HIT-LGG 1996—of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)//KlinPadiatr. 2004. 216(6):331–342.
12. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group//J ClinOncol. 2012. 30(21):2641–2647.
13. Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma// J ClinOncol. 2012. 30(12):1358–1363.
14. Taylor T, Jaskan T, Milano G, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system// Br J Radiol. 2008.81(970):761–766.
15. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D, Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvett, Bernd W. Scheithauer, Paul Kleihues. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System// ActaNeuropatho. 2007. 114:97–109.
16. Neurofibromatosis: Conference statement—National Institutes of Health Consensus Development Conference//Arch Neurol. 1998. 45:575–578.
17. David A. Walker, JoFen Liu, Mark Kieran, Nada Jabado, Susan Picton, Roger Packer, and Christian St. Rose (on behalf of the CPN Paris 2011 Conference Consensus Group). A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method// Neuro-Oncology. 2013. 15(4):462–468.
18. Gnekow AK: Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials: SIOP Brain Tumor Subcommittee – International Society of Pediatric Oncology//Med Pediatr Oncol.1995. 24:104–108.
19. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations// J Am Stat Assoc. 1958.53:457–481.
20. Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration// Cancer Chemother Rep. 1966. 50:163–170.
21. Grabenbauer GG, Schuchardt U, Buchfelder M, et al. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG) – radiographic response, vision and late toxicity// RadiotherOncol. 2000;54(3):239–245.
22. Fouladi M, Gilger E, Kocak M, et al. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies//J ClinOncol. 2005.23(28):7152–7160.
23. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy//J ClinOncol. 2006.24(16):2570–2575.
24. Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonperioperative strokes in children with central nervous system tumors// Cancer.2002.94(4):1094–1101.
25. Bowers DC, Liu Y, LeisenringW, et al. Late-occurring stroke among longterm survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study//JClinOncol. 2006.24(33):5277–5282.
26. Combs SE, Schulz-Ertner D, Moschos D, Thilmann C, Huber PE, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy of optic pathway gliomas: tolerance and long-term outcome//Int J RadiatOncolBiol Phys.2005.62(3):814–819.
27. Hsu TR, Wong TT, Chang FC, et al. Responsiveness of progressive optic pathway tumors to cisplatin-based chemotherapy in children//Childs Nerv Syst. 2008.24(12):1457–1461.
28. Laithier V, Grill J, Le Deley MC, et al. Progression-free survival in children with optic pathway tumors: dependence on age and the quality of the response to chemotherapy—results of the first French prospective study for the French Society of Pediatric Oncology//J Clin Oncol.2003.21(24):4572–4578.
29. Demaerel P, de Ruyter N, Casteels I, Renard M, Uyttebroeck A, Van Gool S. Visual pathway glioma in children treated with chemotherapy//Eur J Paediatr Neurol. 2002.6(4):207–212.

## Сведения об авторах

**Байрамгулов Рустам Равилович** – заочный аспирант кафедры детской хирургии с курсом ИПО Башкирского ГМУ. E-mail: bayramgulov@yandex.ru.

**Гумеров Аитбай Ахметович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИПО Башкирского ГМУ. E-mail: pedsurg@bk.ru; тел./факс: (347) 229-08-11.

**Гумеров Рамиль Аитбаевич** – д.м.н., врач отделения лучевой диагностики Республиканской детской клинической больницы, г. Уфа.

УДК 616-021.3

А.А. Безгодова, М.В. Злоказова

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

*Кировская государственная медицинская академия*

А.А. Bezgodova, M.V. Zlokazova

## ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: MODERN ASPECTS OF THE PROBLEM

*Kirov State Medical Academy*

В обзоре литературы рассмотрено современное состояние проблемы этиопатогенеза расстройств аутистического спектра (РАС). Число детей с диагнозом «аутизм» резко возросло с 1980 года, и по данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), в 2014 году у одного ребенка из 68 в США есть РАС. До настоящего времени нет единой этиологической концепции аутистических расстройств. В статье представлены две наиболее популярные модели этиопатогенеза РАС в настоящее время. Первая модель рассматривает аутизм как генетическое умственное расстройство, которое было распространено всегда, но знания о котором стали расти лишь в последнее время, что привело к видимой (но не реальной) эпидемии. Вторая модель не отрицает роль генетических факторов, но не меньшее значение (50%) в развитии РАС придает факторам внешней среды, при этом количество больных действительно возрастает, и это в значительной мере связано с изменениями в окружающей среде.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, pervasive расстройства развития, ранний детский аутизм, этиопатогенез.

In the literature review the current state of problem of etiopathogenesis of autism spectrum disorders (ASD). The number of children with diagnosis of autism has increased significantly since 1980, and according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in 2014 one child out of 68 in the U.S. have ASD. Still there is no single etiological concept of autism. The article presents two currently the most popular models of etiopathogenesis of ASD. The first model considers

autism as a genetic mental disorder, which was always circulated, but the knowledge about which began to grow only in recent years, which led to the apparent (but not real) epidemic. The second model does not deny the role of genetic factors, but also attaches importance (50%) to environmental factors in the development of ASD, while the number of patients is really growing, and this is largely due to changes in the environment.

**Key words:** autism spectrum disorders, pervasive developmental disorders, early child autism, etiopathogenesis, genetic disorders, environmental factors.

Аутизм – это сложное дезинтегративное нарушение психического развития, характеризующееся выраженным всесторонним дефицитом социального взаимодействия и коммуникации, а также ограниченными интересами и повторяющимися паттернами поведения [19]. Расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются генетическим полиморфизмом и фенотипической гетерогенностью [6].

Актуальность проблемы детского аутизма обусловлена не только высокой частотой данной патологии развития как в России, так и по всему миру (Симашкова Н.В., 2013; Сухорукова И.В., 2012), но и большим процентом инвалидов детства. В 2000 году считалось, что распространенность аутизма составляет от 5 до 26 случаев на 10 000 детского населения. В 2005 году на 250–300 новорожденных в среднем приходился один случай аутизма; по данным Всемирной организации аутизма, в 2008 году 1 случай аутизма – на 150 детей. В 2012 году Центр по контролю за заболеваемостью в американских штатах рапортовал в среднем об 1 случае аутизма на каждые 88 детей [1]. В 2014 году, согласно данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), у одного ребенка из 68 в США есть РАС [14].

До настоящего времени нет единой этиологической концепции РАС [26]. Ранее аутизм рассматривался как органическая патология (Ван-Кревелен А., 1952; Мнухин С.С., 1967); нарушение адаптационных механизмов незрелой личности (Ниссен Г., 1971); особое конституциональное состояние (Римланд Б., 1964; Башина В.М., 1974); шизофреническое постприступное состояние (Вроно М.Ш., Башина В.М. 1975); состояние при синдроме хрупкой (ломкой) X-хромосомы. Не исключалась роль средовых факторов в развитии РАС. В качестве таких факторов изучались тяжелые металлы; инфекционные заболевания; вакцины; продукты питания; выхлопы дизельных двигателей; фталаты и фенолы; растворители; алкоголь; пренатальный стресс и др. [4]

В настоящее время можно выделить две условные модели этиопатогенеза РАС. Первая модель рассматривает аутизм как строго генетическое умственное расстройство, которое было всегда сильно распространено, но знания о котором стали стремительно расти лишь в последнее время, что привело к видимой (но не реальной) эпидемии. Вторая модель представляет аутизм как генетически обоснованное, но скорректированное под влиянием внешней среды состояние, затрагивающее многие системы организма, при этом количество больных действительно возрастает, и это в значительной мере связано с изменениями в окружающей среде.

Приверженцы генетической модели пытаются