

*Сердюкова Ю.В., Фролова И.Д.***ЖАШООНУН БИРИНЧИ ЖЫЛЫНДАГЫ БАЛДАРДА РЕТИНОБЛАСТОМАНЫН ЭРТЕ АНЫКТАЛУУСУ ЖАНА КЛАССИФИКАЦИЯСЫ***Сердюкова Ю.В., Фролова И.Д.***КЛАССИФИКАЦИЯ И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РЕТИНОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ***Yu. Serdyukova, I. Frolova***CLASSIFICATION AND EARLY DETECTION OF RETINOBLASTOMA IN CHILDREN IN THE FIRST YEAR OF LIFE**

УДК: 61.616.006/617.735-002

Бул макалада баланын ата-энеси байкаган жана өз убагында адистер менен кеңешкен лейкокория, страбизмус сыяктуу ретинобластоманын (РБ) алгачкы клиникалык көрүнүштөрү кеңири сүрөттөлөт, клиникалык диагнозду жана ушул патологияны дарылоо ыкмаларын квалификациялуу тандоону белгилөө. Макалада ишииктерди аныктоодо, УЗИ экспертизасында, магниттик-резонанстык томографияда (МРТ), компьютердик томографияда (КТ) ж.б. «алтын стандарт» деп эсептелген офтальмоскопия сыяктуу негизги инструменталдык методдордун мисалдары келтирилген, кең бурчтуу торчо камера, тонометрия ж.б. Макаланын өзүнчө бөлүмү ишииктердин таралышынын деңгээлин чагылдыруу үчүн колдонулган РБнын негизги эл аралык классификациясына арналган жана ошого жараша дарылоонун варианттарынын кабыл алынышын, натыйжалуулугун жана коопсуздугун баалоо үчүн колдонулат.

**Негизги сөздөр:** ретинобластома, залалдуу ишиик, эрте диагностика, бала, лейкокория, страбизм, офтальмоскопия.

В данной статье подробно описаны ранние клинические проявления ретинобластомы (РБ) такие как лейкокория, снижение зрения, косоглазие. Эти признаки, как правило могут заметить родители ребенка и своевременно обратиться к специалистам, для установки клинического диагноза и квалифицированного подбора методов лечения данной патологии. В статье также приведены примеры основных инструментальных методов диагностики, таких как офтальмоскопия, которая считается «золотым стандартом» в выявлении опухоли, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), широкоугольная ретинальная камера, тонометрия и т.д. Отдельные разделы в статье посвящены основным международным классификациям РБ, которые используются для отражения степени распространенности опухоли и соответственно применяются для последовательной оценки приемлемости, эффективности и безопасности вариантов лечения.

**Ключевые слова:** ретинобластома, злокачественная опухоль, ранняя диагностика, ребенок, лейкокория, косоглазие, офтальмоскопия.

This article describes in detail the early clinical manifestations of retinoblastoma (RB) such as leucocoria, strabismus, which may be noticed by the child's parents and will contact the specialists in a timely manner to establish a clinical diagnosis and a qualified selection of methods of treating this pathology. The article provides examples of basic instrumental diagnostic methods, such as ophthalmoscopy, which is considered the «gold standard» in tumor detection, ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI),

computed tomography (CT), wide-angle retinal camera, tonometry, etc. A separate section in the article focuses on the main international classifications of RB, which are used to reflect the extent of tumor prevalence and are accordingly used to consistently assess the acceptability, efficacy and safety of treatment options.

**Key words:** retinoblastoma, malignant tumor, early diagnosis, child, leukocoria, strabismus, ophthalmoscopy.

**Введение.** Ежегодно во всем мире ретинобластомы (РБ) диагностируются примерно у 8000 детей. Выживаемость пациентов составляет более 95% в развитых странах, и не более 30% во всем мире. Но данный процент выживаемости может в значительной степени увеличиться, за счет повышения осведомленности медицинского персонала, о методах ранней диагностики, лечения и прогнозирования данного заболевания. А также за счет обмена опытом специалистов разных стран. В нашей стране, Национальным центром онкологии Кыргызской Республики было проведено исследование (1994-2008 гг.) по анализу заболеваемости и результатам лечения РБ в Кыргызстане, в котором указано, что из 78 случаев заболеваемости, 70% детей поступили с распространенной стадией болезни, с 1 стадией поступил только 1 ребенок, 2-3 стадия - 28 детей (41,1%) и с 4 стадией - 8 детей (10,2%) [1].

РБ является достаточно редким спорадическим или наследственным типом злокачественной опухоли глаза, преимущественно раннего детского возраста, выявление и установление диагноза которого не требует большого труда и затрат.

Основными клиническими проявлениями РБ являются: лейкокория (белый зрачок или как иногда его называют кошачий глаз) самый частый признак РБ. Изменение цвета зрачка происходит в результате аномального роста и кальцификации развивающейся внутриглазной опухоли. На этот симптом родители обычно обращают внимание самостоятельно. Второй по частоте признак-косоглазие (отклонение глаза), появляющееся из-за низкой остроты центрального зрения, в основном ассоциированной с отслойкой сетчатки.

На более поздней стадии заболевание может про-

являться изменением цвета радужной оболочки (на фоне увеита и иридоциклита), увеличением диаметра роговицы и глаза (из-за повышения внутриглазного давления) и экзофтальмом (из-за неинфекционного воспаления орбитальной клетчатки) [2]. При постановке диагноза необходимо опираться на международные системы классификаций, которые использовались или используются в мире по сей день.

В 2003 г. была разработана Международная схема классификации ретинобластомы (International Intraocular Retinoblastoma Classification – IIRC) показано в таблице 1, которая позволила оценивать исход заболевания при применении системной химиотера-

пии и определять четкие показания для проведения органосохраняющего лечения. Пораженные глаза, согласно классификации, делятся на клинические группы, от А до Е, где Е является наиболее тяжелой [4].

Позднее (С.Л. Shields) и его коллеги (2006 г.) разработал модифицированную схему «Международной классификации ретинобластомы» (ICRB) показано в таблице 2, которая отличалась от IIRC (International Intraocular Retinoblastoma Classification) главным образом расширенными определениями групп, D и Е., было отмечено, что схема ICRB успешно предсказывает исход внутривенного введения химиотерапии [5].

Таблица 1

**Международная схема классификации ретинобластомы  
(International Intraocular Retinoblastoma Classification - IIRC)**

Группа	Характеристика
А (очень низкого риска)	Опухоль <3 мм, расстояние от опухоли до центральной ямки >3мм.расстояние от опухоли до диска зрительного нерва >1,5 мм, нет витреальных отсевов и отслойки сетчатки.
В (низкого риска)	Размер опухоли >3 мм или локализация опухоли в области центральной ямки или диска зрительного нерва (дзн), или наличие субретинальной жидкости на расстоянии ≤5 мм от опухоли, нет витреальных или субретинальных отсевов.
С (среднего риска)	Одна или несколько дискретных опухолей и/или локализованные мелкодисперсные витреальные или субретинальные отсева на расстоянии ≤ 3 мм от опухоли, наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки <1 квадранта.
Д (высокого риска)	Диффузная инфильтративная опухоль или диффузные витреальные и/или субретинальные отсева, или наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки >1 квадранта, вплоть до тотальной отслойки сетчатки, или наличие закрытоугольной глаукомы.
Е (очень высокого риска)	Необратимая неоваскулярная глаукома или массивное внутриглазное кровоизлияние и гифема или асептический целлюлит орбиты, или опухоль, расположенная кпереди от передней поверхности стекловидного тела, или распространяется в передний сегмент глаза, или прилежит к хрусталику, или фтизис и префтизис глаза.

Таблица 2

**Модифицированная Международная классификация ретинобластомы  
(International Intraocular Retinoblastoma Classification - ICRB)**

Группа	Характеристика
А (очень низкого риска)	Ретинобластома ≤ 3 мм (в базальном размере или толщине)
В (низкого риска)	Ретинобластома > 3 мм (в базальном размере или толщине) или макулярная локализация (≤3 мм до фовеолы), юкстапапиллярная локализация (≤1,5 мм до диска зрительного нерва), дополнительная субретинальная жидкость (≤3 мм от края) Ретинобластома с: Субретинальными обсеменениями ≤ 3 мм от опухоли Обсеменениями стекловидного тела ≤ 3 мм от опухоли С субретинальными и стекловидными обсеменениями ≤ 3 мм от опухоли
С (среднего риска)	Ретинобластома с: Субретинальными обсеменениями ≤ 3 мм от опухоли Обсеменениями стекловидного тела ≤ 3 мм от опухоли С субретинальными и стекловидными обсеменениями ≤ 3 мм от опухоли
Д (высокого риска)	Ретинобластома с: Субретинальными обсеменениями >3 мм от опухоли; Обсеменениями стекловидного тела > 3 мм от опухоли; С субретинальными и стекловидными обсеменениями > 3 мм от опухоли; Обширная ретинобластома, занимающая более 50% глазного яблока с: Неоваскулярной глаукомой; Помутнением глазных сред, за счет кровоизлияний в переднюю камеру; Стекловидное тело или субретинальное пространство инвазией постламинарного зрительного нерва сосудистой оболочкой (> 2 мм), склерой, орбитой, передней камерой.
Е (очень высокого риска)	Обширная ретинобластома, занимающая более 50% глазного яблока с: Неоваскулярной глаукомой. Помутнением глазных сред, за счет кровоизлияний в переднюю камеру, стекловидное тело или субретинальное пространство инвазией постламинарного зрительного нерва, сосудистой оболочкой (> 2 мм), склерой, орбитой, передней камерой.

Также следует обратить внимание на TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) классификацию, разработанную Пьером Денуа (Pierre Denoix) (Франция) которая отражает первичную локализацию опухоли (T), распространение опухоли на лимфоузлы (N) и наличие метастазов в других органах (M). Принятое в 2017 году 8-е издание включает наследственный (H) компонент для ретинобластомы-TNMH. Категории TNMH основаны на определении опухолевого процесса как внутривитреальное, внутриглазное, распространенное внутриглазное или экстраокулярное [6].

Системы классификации и стадирования ретинобластомы развивались по мере появления новых методов лечения. В настоящее время доступно несколько схем. Для интраокулярной ретинобластомы, доступны системы IIRC, ICRB и TNMH, а также дополнительные классификации, описывающие стекловидное тело. Для экстраокулярного процесса используются классификации Shields и TNMH.

#### Диагностика ретинобластомы.

1. Офтальмоскопия по сей день является «золотым стандартом» в диагностике ретинобластомы. Особенностью исследования у детей раннего возраста является необходимость проведения офтальмоскопии в условиях максимального мидриаза и под общей анестезией [7]. Дифференциальная диагностика сопряжена с такими заболеваниями как болезнь Коатса, гемофтальм, ретинопатия недоношенных, врожденная катаракта, персистирующее стекловидное тело. Точный рисунок глазного дна необходим для картирования опухолевой массы, ее местоположения. В некоторых условиях с ограниченными ресурсами офтальмоскопия является единственной доступной формой визуализации, так как не является затратной. Офтальмоскопии обычно достаточно для постановки диагноза окулистом. Гистопатологическое исследование, поскольку биопсия сопряжена с риском метастазирования.

2. Широкоугольная ретинальная камера (фундус-камера), которая позволяет офтальмологу сфотографировать глазное дно. Является информативным методом исследования так как позволяет оценивать прогрессирование опухоли, а также оценивать результаты лечения. Дополнительной функцией является флуоресцентная ангиография с введением контраста. Проводится в условиях мидриаза и является бесконтактным методом обследования. Из минусов – дороговизна оборудования.

3. Ультразвуковое исследование (В-сканирование глазного яблока) также входит в перечень исследований пациентов с подозрением на ретинобластому. Явным признаком является кальцификация опухоли, характерная для РБ. А также это исследование

высокоинформативное для дифференцировки РБ от гемофтальма, эндофтальмита, отслойки сетчатки и других патологий. Явным плюсом является то, что результаты обследования не зависят от прозрачности глазных сред. Является контактным методом исследования

4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для оценки экстраокулярного распространения опухоли, метастазирования в головной мозг, инвазии зрительного нерва и выявления трилатеральной ретинобластомы. Так же достаточно точно позволяет определить стадию заболевания и динамику развития [8,9].

5. Компьютерная томография (КТ) делает снимки глазного яблока с помощью рентгеновских лучей, под разными углами. Компьютер объединяет эти снимки в трехмерное изображение, на котором можно обнаружить кальцификацию опухоли. Метод мало предпочтителен, так как доступны другие методы позволяющие выявить и оценить опухоль без воздействия излучения.

6. Измерение внутриглазного давления также является информативным, так как в большинстве случаев повышено при РБ.

Диагноз РБ никогда не ставится с помощью биопсии, как при других опухолях, поскольку биопсия сопряжена с риском метастазирования [10].

Диагностика РБ играет очень большую роль, так как ошибочный диагноз может привести к серьезным последствиям на фоне лечения, вплоть до энуклеации глазного яблока.

Так в 2015 г. F. Ghassemi и соавт. было проведено исследование [11]. У 331 пациента (в возрасте от одного до 60 месяцев) в 138 случаях (42%) были выявлены заболевания, имитирующие ретинобластому, всего было описано 22 таких состояния. Среди этих случаев наиболее распространенными были болезнь Коатса (36,26%), первичное персистирующее стекловидное тело и семейная экссудативная витреоретинопатия.

Также играет ключевую роль и своевременное выявление ретинобластомы. Это напрямую указывает на позднее обращение и выявление ретинобластомы, и естественно на прогноз выживаемости и органосохранности.

**Заключение:** Ретинобластома является довольно редким заболеванием, но при этом легко выявляемым на ранних стадиях. И ключевую роль в выявлении, определении стадии, согласно системам классификации, играет именно офтальмологическая служба. Для этого необходимо уделять особое внимание обучению офтальмологов офтальмоскопии глазного дна у детей до года, современным инструментальным методам исследования, а также обмениваться

опытом со специалистов разных стран.

Также обязательные санитарно просветительные работы с родителями, для наиболее раннего обращения. Только совместная слаженная работа офтальмологов, педиатров и онкологов приведет к положительным результатам.

#### Литература:

1. Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* (2017) 84:937–44. DOI: 10.1007/s12098-017-2395-0
2. Reese A.B., Ellsworth R.M. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1963; 67:164-72.
3. Murphree A.L. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmology clinics of North America.* 2005; 18:41-53.
4. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006; 113:2276-2280
5. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006; 113:2276-2280
6. Mallapatna A.C., Gallie B.L., Chévez-Barrios P., Lumbroso-Le Rouic L., Chantada G., Doz F., Munier F.L., et al. In: Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
7. Кулева С.А., Иванова С.В., Садовникова Н.Н. и др. Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.
8. Jenkinson H. Retinoblastoma: diagnosis and management--the UK perspective. *Arch Dis Child.* 2015 Nov;100(11):1070-5.
9. De Jong M.C., de Graaf P., Noij D.P. et al. European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2013;121(5):1109-1118. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.11.021.
10. De Graaf P., Görlicke S., Rodjan F. et al. European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatric radiology.* 2011;42(1):2-14. DOI: 10.1007/s00247-011-2201-5.
11. Ghassemi F., Bazvand F., Makateb A. Lesions simulating retinoblastoma at a tertiary care center. *Journal of Ophthalmic and Vision Research.* 2015; 3 (10): 316.
12. *Pacific Medical Journal* 2011, №3. – P. 39-41.