

УДК 616.379-008.64:616.718.5-006.34-053-036.1

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік, О.П. Федчишен

Хондробластна остеосаркома проксимального відділу лівої великогомілкової кістки на тлі муковісцидоз-асоційованого цукрового діабету. Клінічний випадок

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 123-130; doi 10.15574/PP.2023.93.123

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu, Fedchysheh OP. (2023). Chondroblastic osteosarcoma of the proximal left tibia in the setting of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 123-130. doi: 10.15574/PP.2023.93.123.

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет (МВЦД) є рідкісною патологією, що об'єднує генетично детерміновану системність з ураженням залоз екзокринної секреції, що призводить до ранніх проявів хвороби, чіткого загострення та хронізації процесу, з можливими ускладненнями в перебудові кісткової тканини з виникненням злоякісних пухлин.

Мета — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями проявів, діагностики та перебігу хондробластної остеосаркоми в дитини з МВЦД.

Описано та наведено особливості клінічного перебігу та диференційної діагностики остеосаркоми проксимального відділу лівої великогомілкової кістки на тлі МВЦД у дитини. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, лабораторних, інструментальних, імуногістохімічних і мікроскопічних методів дослідження, зокрема біопсії цієї пухлини. Мікроскопічне дослідження біоптату тканини виявило чергування ділянки атипової хрящової тканини, що відповідають будові хондросаркоми 1–2 см, ділянки солідних проліфератів атипових фібробластоподібних клітин і ділянки атипової та фібробластної тканини, що містять елементи атипового остеогенезу. Періостально — безладно орієнтовані кісткові фрагменти на місці кортикальної пластинки, а також ураження нижнього метафізу стегна та верхнього метафізу великогомілкової кістки, поблизу колінного суглоба.

Проведене імуногістохімічне дослідження вказало на чітку диференційну діагностику наявних позитивних на CD99 (DAKO, клон 12E7) клітин пухлини. Частина клітин позитивні на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100 — SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Остеосаркома з генетичними, метаболічними та апластичними ознаками, що розвивається на тлі обтяженого коморбідного фону, значно ускладнює діагностику, передбачає певні зміни лікувальної тактики МВЦД (корекцію профілактичної та базисної терапії, метаболічних і токсичних порушень), у тому числі викликаних хіміотерапевтичним лікуванням.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хондробластна остеосаркома, муковісцидоз-асоційований цукровий діабет.

Chondroblastic osteosarcoma of the proximal left tibia in the setting of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik, O.P. Fedchysheh

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) is a rare pathology that combines genetically determined systemicity with damage to the exocrine glands, which leads to early manifestations of the disease, a clear exacerbation and chronicity of the process, with possible complications in bone remodeling with the occurrence of malignant tumors.

Purpose — to acquaint practitioners with the peculiarities of manifestations, diagnosis and course of chondroblastic osteosarcoma in a child with CFRD.

Features of the clinical course and differential diagnosis are described and given osteosarcoma of the proximal part of the left tibia against the background of CFRD in a child. The main diagnostic value of history, clinical picture, laboratory, instrumental, immunohistochemical and microscopic research methods was highlighted, in particular, a biopsy of this tumor. Microscopic examination of tissue biopsy revealed alternating areas of atypical cartilaginous tissue corresponding to the structure of chondrosarcoma 1–2 cm, solid proliferates of atypical fibroblast-like cells and areas of atypical and fibroblastic tissue containing elements of atypical osteogenesis. Periosteally — randomly oriented bone fragments at the place of the cortical plate, as well as impressions of the lower metaphysis of the thigh and the upper metaphysis of the tibia, near the knee joint.

The immunohistochemical examination showed a clear differential diagnosis of the existing CD99-positive tumor cells (DAKO, clone 12E7). Some cells were positive for SATB2 (Cell Marque, clone EP281); tumor cells were negative for S-100 — SOX-10. The histological picture and immunophenotype of the tumor cells correspond to chondroblastic osteosarcoma.

Osteosarcoma with genetic, metabolic and aplastic features developing in the setting of a comorbid background significantly complicates diagnosis and requires certain changes in the treatment tactics of CFRD (correction of prophylactic and basic therapy, metabolic and toxic disorders, including those caused by chemotherapy).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, chondroblastic osteosarcoma, cystic fibrosis related diabetes.

Вступ

Злоякісні новоутворення (ЗН) у дітей є традиційно об'єктом підвищеної уваги світової медичної спільноти. Щороку в Україні реєструється близько 1000 нових випадків захворювання у дітей на ЗН (11–13 випадків на 100 тис. дитячого населення). Первинна захворюваність на ЗН по Вінницькій області в середньому становить 30–40 дітей, що відповідає 14–16 випадкам на 100 тис. дитячого населення області. Питома вага ЗН кісток і суглобових хрящів у віковій категорії від 0 до 18 років по Україні для хлопчиків дорівнює 6,2%, для дівчаток — 8,5%. Унаслідок злоякісних пухлин різних форм помирає понад 400 дітей — 4–6 випадків на 100 тис. дитячого населення [14].

Остеосаркома — одна з первинних пухлин кісток, яка найчастіше зустрічається в дітей. За частотою ця пухлина посідає 6-те місце серед усіх пухлин дитячого віку, виникає з клітин, здатних до кісткоутворення, і є дійсною пухлиною кістки. Гендерна особливість захворювання вказує на переважання в ранньому віці дівчаток, у яких у цей період кістковий вік більший, ніж у хлопчиків, у старшому віці переважають хлопчики [1].

Остеосаркома є злоякісною пухлиною, у якій неопластичні клітини формують остеїд або атипові структури кісткових балок. Згідно з міжнародною класифікацією пухлин кісток, до остеосаркоми належить декілька різновидів ЗН зі своєрідними клінічними і патогістологічними ознаками, які характеризуються різним ступенем біологічної агресивності. Часто розвиток пухлини має добрий зв'язок зі швидким ростом кістки. Діти, які страждають на остеосаркому, вищі на зріст порівняно з віковою нормою, і хвороба уражує частини скелета, що найшвидше ростуть. Рідше остеосаркоми асоціюються з перенесеною травмою. Доброякісні пухлини підвищують ризик захворювання на остеосаркому. В патогенезі остеогенної саркоми важливу роль відіграє пухлиносупресуючий ген *p53*. Окрім того, на розвиток пухлини впливає інактивація інших пухлиносупресуючих генів — *RBL* (ретинобластомасупресуючий ген), *DCC*-ген (*DCC netrin 1 receptor*), виділений із клітин колонокарциноми (ген локалізований у довгому плечі 18-ї хромосоми) [1,13,20].

За морфологією картина остеосаркоми пістрява, має зернисту структуру, пухлинні розростання заміщують упорядковану нормальну структуру і поширюються кістково-мозковим каналом, руйнуючи кортикальну пластин-

ку. За даними мікроскопічного дослідження, тканина містить включення хрящових структур і тяжисті прошарки, що відповідають фібропластичним ділянкам. Періостально — безладно орієнтовані кісткові фрагменти на місці кортикальної пластинки. Суглобові поверхні уражуються рідко [11].

За клінічною поведінкою остеосаркорми поділяються на дві групи, які відрізняються ступенем агресивності та локалізацією в кістці: центральні (медулярні) і периферичні (поверхневі).

У дітей пухлина частіше уражує нижній метафіз стегна або верхній метафіз великогомілкової кістки, поблизу колінного суглоба, зрідка — верхній метафіз плечової кістки, кістки хребта, таза і черепа. Новоутворення кісток у дітей з муковісцидозом (МВ) зустрічаються вкрай рідко [19].

Дефіцит і прогресуюче зниження щільності кісткової тканини є очікуваним вторинним проявом МВ на тлі екзокринної недостатності з мальабсорбцією кальцію, жиророзчинних вітамінів D і K (кофактора карбоксилази, який перетворює неактивний остеокальцин в активну форму). Погіршується процес набору кісткової маси із затримкою статевого розвитку та гіпогонадізмом. Наявність хронічного інфекційного процесу також може посилювати кісткову резорбцію. У 2007 р. S. Shead та співавт. довели потенційний зв'язок між мутацією *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) і остеопорозом, виявивши у зрізах кісткової тканини експресію *CFTR* в остеобластах і остеоцитах, недавно включених у кісткову тканину. Ступінь ремоделювання кістки визначається взаємодією між остеобластами та остеокластами. Ліганд-рецепторна система *RANK/RANKL/OPG* (*receptor activator of nuclear transcription factor NF- κ B*, its ligand and natural inhibitor osteoprotegerin) — ключова ланка гомеостазу кісткової тканини, яка безпосередньо регулює диференціювання остеокластів і остеолізис. Доведено, що за мутації гена *CFTR* включається багатофакторний механізм порушення кісткоутворення, що стає причиною розвитку остеопорозу у хворих на МВ [5,7].

Муковісцидоз зберігає свою високу медико-соціальну значущість, що пов'язано з низькою тривалістю життя хворих, раннім формуванням ускладнень, ранньою інвалідизацією, проблемами своєчасної діагностики, складнощами лікування і високим рівнем смертності.

Частота МВ у світі становить 1:2500–3000 новонароджених, в Україні — 1:3364 новонароджених. Клінічні прояви захворювання розвиваються тільки в гомозигот з аномальним геном CFTR, у його носіїв зазвичай не виявляється жодних симптомів захворювання. Ген CFTR має у своєму складі 27 екзонів, охоплює 250 тис. пар нуклеотидів і розташовується всередині довгого плеча 7-ї хромосоми. Ген кодує синтез однойменного білка на рибосомах ендоплазматичного ретикулуму більшості епітеліальних клітин (потових, слинних, залозах у бронхах, підшлунковій залозі, кишечнику, уrogenітальному тракті). CFTR переміщається секреторним шляхом до клітинної поверхні, де розташовується в біліпідному шарі мембрани та функціонує як прямий активатор аніонного транспорту [2,4,8].

На думку деяких дослідників, взаємозв'язок розвитку остеопорозу з мутацією CFTR дає змогу припустити, що в майбутньому заходи щодо підтримки нутритивного статусу та дихальної функції для нормального розвитку кісток і зниження частоти переломів будуть безуспішними. На цей час вищезазначене питання повністю не вирішене, є аргументи як за цю думку, так і проти неї. Докази, що такий зв'язок існує, вперше отримано на лабораторних тваринах. Т.С. Dockendorff та співавт. показано, що кістки 3-тижневих мишей CFTR^{-/-} з нормальним нутритивним статусом і без вираженого ураження легень характеризуються тяжкою остеопенією трабекулярної та кортикальної кісткової тканини внаслідок зниження кісткового формування та вираженого збільшення швидкості кісткової резорбції [2,4,8]. У дослідженні виявлено остеопенію та структурну патологію зрілого скелета дорослих мишей з дефіцитом CFTR за відсутності загрозливих життю уражень дихальної системи та підшлункової залози. Тим самим підтверджено, що відсутність функції CFTR безпосередньо призводить до порушення кісткового метаболізму. S.L. King та співавт. опубліковано дані одномоментного дослідження за участю 88 дорослих хворих на МВ, в якому вперше встановлено взаємозв'язок низької мінеральної щільності кісток (МЩК) поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна з F508del — найчастішою для білої раси мутацією гена CFTR [9,10]. Незважаючи на те, що раніше подібні дослідження вже проводилися, у них не встановлена дана кореляція. Ця публікація викликала значний інтерес до генетичного взаємозв'язку МВ і кістко-

вого захворювання. Припущено, що можливіми механізмами можуть бути прямий вплив на функцію хлорних каналів або взаємодія з іншими іонними каналами в клітинах, що беруть участь у кістковому метаболізмі (у кишечнику, нирках, парацитоподібних залозах і кістках) [9]. E.F. Shead та співавт. [18] опубліковано докази експресії CFTR у людських остеобластах, остеocyтах та остеокластах, проте на той час функціональна значущість цього дослідження залишилася неясною. Нещодавно L. Le Heon та співавт. [12] показано, що інгібування функції CFTR хлорних каналів призводить до значного зниження продукції остеопротегерину (ендогенного інгібітора мембранозв'язуючого фактора некрозу пухлини) та збільшення секреції простагландину E2 у культурі первинних людських остеобластів. Це дає змогу припустити, що втрата активності CFTR може призводити до збільшення кісткової резорбції через зниження рівня остеопротегерину і збільшення продукції простагландину E2.

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет (МВЦД) визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я як окрему нозологію в етіологічній класифікації ЦД (ISPAD, 2009). ЦД при МВ належить до 3-ї групи: «III. Інші специфічні типи цукрового діабету. С. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози». МВЦД має риси як ЦД 1-го типу, так і ЦД 2-го типу, але відрізняється від них, що обумовлює унікальний підхід до діагностики та лікування захворювання. В основі розвитку МВЦД лежить порушення структури острівців Лангерганса підшлункової залози, що виникає за рахунок фіброзу і жирового переродження залози. Передбачається, що в патогенезі ЦД при МВ важливо враховувати ще інсулінорезистентність. Резистентність до інсуліну знижується внаслідок хронічного інфекційного процесу, високого рівня кортизолу, що виділяється внаслідок хронічної інфекції як стресової ситуації, а також внаслідок застоювання кортикостероїдів. МВЦД частіше виникає в пацієнтів при МВ з тяжкими мутаціями (I–III класи) та в осіб жіночої статі. За даними Європейського реєстру, у 20% пацієнтів зафіксовано МВЦД з мутаціями I–III класів і лише у 1,5% — з мутаціями IV–V класів [15–17].

У хворих на МВ за сучасними стандартами щорічно досліджують стан вуглеводного обміну, що збільшує частоту виявлення ЦД серед таких хворих. За даними моніторингу медичного центру Середнього Заходу (США), нормаль-

на толерантність до глюкози у хворих на МВ встановлено лише у 50% дітей і у 25% дорослих, а ЦД діагностовано у 9% дітей, 26% підлітків і 35% хворих віком 20–29 років [15]. ЦД при МВ асоціюється з погіршенням функції легень, нераціональним харчуванням і зниженням рівня виживання порівняно з пацієнтами, хворими на МВ без ЦД. У ретроспективному аналізі 448 пацієнтів з МВ, яких динамічно спостерігали протягом 10 років, виявлено 25% виживання при МВЦД, у 30 років порівняно з 60% у хворих без ЦД, обумовленого МВ. Нещодавно описано виражені статеві відмінності рівня виживання при МВЦД, з медіаною виживання в 47 і 49 років для чоловічої статі порівняно з 31 роком для жіночої статі. Тим не менше, ці статеві відмінності не встановлено в нещодавньому дослідженні 17-річної проспективної когорті із 237 французьких дітей з МВ [15–17].

Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет розвивається поступово, і в пацієнтів роками може не бути клінічної симптоматики, що ускладнює ранню діагностику ЦД. Про наявність МВЦД можуть свідчити такі симптоми: поліурія чи полідипсія; складно набирати чи підтримувати певну вагу, незважаючи на раціональність харчування; порушення зросту; затримка пубертату; незрозуміле погіршення легеневої функції. Лабораторні особливості МВЦД: відсутність кетоацидозу; зниження білка; відсутність гіперліпідемії; зниження кількості тромбоцитів і факторів згортання. Тривалість життя пацієнтів з МВЦД нижча порівняно з пацієнтами з МВ без ЦД: медіана виживання в пацієнтів з МВЦД — 24 роки порівняно з 32 роками в пацієнтів з МВ без ЦД. За 2–4 роки до маніфестації ЦД погіршуються показники нутритивного статусу і дихальної функції. Мікроангіопатичні ускладнення зустрічаються рідко до 10 років [3,15]. Одним із клінічних проявів МВЦД є ознаки остеопорозу кісток.

Крім того, низький рівень вітаміну D у пацієнтів з МВ підтверджено понад 20 дослідженнями, виконаними в різних країнах світу, розташованих на різних географічних широтах. Як і у людей, які не страждають на це захворювання, про нестачу вітаміну D свідчить рівень 25-гідроксिवітаміну D₃ (25ОНD) у сироватці крові <30 нг/мл (<75 нмоль/л). За даними недавніх публікацій центрів муковісцидозу, >90% пацієнтів мають нестачу вітаміну D [3,6]. Причинами цього явища є: зменшення абсорб-

ції вітаміну D в кишечнику внаслідок панкреатичної екзокринної недостатності; порушення гідроксилування вітаміну D в печінці; зниження рівня вітаміну D-зв'язуючого білка; уникнення перебування на сонці через фотосенсибілізації в разі застосування деяких антибіотиків; недостатність жирової тканини [6]. Тяжкий дефіцит вітаміну D призводить до розвитку рахіту в дітей та остеомалачії в дорослих, проте ці захворювання рідко описуються в пацієнтів з МВ. Передбачуваний взаємозв'язок між МЩК і рівнем вітаміну D не підтверджено в метааналізі, і причиною невдачі вважається багатфакторіальність низької МЩК у хворих на МВ, а також сезонні коливання рівня вітаміну D в сироватці [3,6,8]. Як і зниження МЩК, дефіцит вітаміну D посилюється з віком і тяжкістю захворювання. Виявлено пряму кореляцію між концентрацією 25ОНD та ОФВ₁ (об'ємом форсованого видиху) [8].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що МВЦД є рідкісною патологією, що об'єднує генетично детерміновану системність з ураженням залоз екзокринної секреції, що призводить до ранніх проявів хвороби, чіткого загострення та хронізації процесу, з можливими ускладненнями в перебудові кісткової тканини з виникненням злоякісних пухлини.

Мета дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями проявів, діагностики та перебігу хондробластної остеосаркоми в дитини з МВЦД.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хворий С., віком 13 років, спостерігається в клініці з 4-місячного віку з діагнозом «Муковісцидоз (генотип: delF508) з панкреатичною недостатністю, хронічний бронхіт з множинними бронхоектазами, вторинна легенева гіпертензія. Хронічна колонізація *St. aureus*. Муковісцидоз-асоційований цукровий діабет 1-го типу» (діагноз встановлено 1,5 року назад).

Відомо, що дитина від І вагітності, яка перебігала без особливостей. Маса дитини при народженні — 3100 г, з тижневого віку спостерігалися прояви кишкового синдрому. У 4-місячному

віці діагностовано МВ з панкреатичною недостатністю. Ферментативна терапія креоном була ефективною, зменшилися прояви кишкового синдрому. Завдяки застосуванню профілактичної терапії (інгаляційна терапія, фізіо- і кінезітерапія, профілактична антибактеріальна терапія) бронхолегеневі загострення спостерігалися рідко. Затримки психомоторного розвитку не було. В 11-річному віці з'явилися клінічні ознаки полідипсії, поліфагії та поліурії, втрата ваги. Діагностовано МВЦД. Призначено терапію інсулінами короткої та пролонгованої дії. Перебіг ЦД характеризувався появою кетоацидозу, різкими коливаннями рівня цукру крові. Після приєднання ЦД спостерігалися частіші загострення хронічного бронхіту. Бронхоектатичні зміни легень прогресували.

За місяць після травми лівої гомілки у хворого з'явився пухлинний утвір у ділянці лівого колінного суглоба. Хлопчика госпіталізовано для обстеження до онкогематологічного відділення.

Скарги на біль у верхній третині лівої гомілки, в останній місяць — припухлість по передньо-медіальній поверхні верхньої третини гомілки та нічний біль у цій ділянці.

Проведено біопсію з імуногістохімічним дослідженням пухлини. Результати біопсії тканин з патологічного вогнища в ділянці верхньої третини великогомілкової кістки: матеріал — фрагменти пухлинної тканини неоднорідного складу. У біоптаті чергуються ділянки атипової хрящової тканини, що відповідають будові хондросаркоми 1–2 см, ділянки солідних проліфератів атипових фібробластоподібних клітин і ділянки атипової та фібробластної тканини, що містять елементи атипового остеогенезу. Найчастіше атипові остеοїдно-кісткові скупчення зустрічаються серед проліфератів атипових фібробластичних форм, атипові остеобласти та остецити знаходяться в стані вираженої дистрофії. **Гістологічний висновок:** остеосаркома, центральна звичайна, остеобластично-хондробластичний підтип, високого ступеня злоякісності, G3.

Імуногістохімічне дослідження біоптату: клітини пухлини позитивні на CD99 (DAKO, клон 12E7), частина клітин позитивна на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100, SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено **клінічне та лабораторно-інструментальне** дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 137 г/л, еритроцити — $5,18 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,41 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 2%, сегментоядерні — 68%, лімфоцити — 22%, моноцити — 8%, тромбоцити — 220×10^9 /л; швидкість осідання еритроцитів — 28 мм/год; контроль цукрів — цукор крові на замісній терапії креоном від 4 г/л до 13 г/л.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 78 г/л, білірубін загальний — 9,2 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 9,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 22,1 U/L, аспартатамінотрансфераза — 18,8 U/L, сечовина — 5,0 ммоль/л, креатинін — 41,9 ммоль/л, калій — 4,5 ммоль/л, натрій — 145 ммоль/л, хлориди — 112,7 ммоль/л, лужна фосфатаза — 413 Од/л (норма — 74–390 Од/л). РНК вірусу гепатиту С та В — не виявлено.

Клінічний аналіз сечі — без особливостей. Мікроальбумін сечі — 20,17 мкг/мл (норма — 20 мкг/мл).

Бактеріологічний посів мокротиння: *Staphylococcus aureus* (поодинокі колонії).

Копрограма: м'язові волокна перетравлені — небагато, нейтральний жир +++ , місцями клітковина, неперетравлена, — багато.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +1,0 см нижче краю реберної дуги, ехогенність звичайна; жовчний міхур деформований, 37×18 мм, ехонегативний; підшлункова залоза, селезінка без особливостей; нирки: ехогенність звичайна, не збільшені; мезентеріальні лімфовузли не збільшені.

Магнітно-резонансна томографія м'яких тканин лівого колінного суглоба: не відмічається дегенеративних структурних змін менісків і не визначається розривів латерального та медіального меніску. Крайових загострень немає (формування мінімальних крайових остеοфітів). Визначається незначна кількість випоту в порожнині суглоба та навколосуглобових сумках (у препателлярній). Відмічається додаткове об'ємне утворення проксимальної частини великогомілкової кістки більш медіально із вираженим періостальним компонентом (рис. 3 а, б), воно гетерогенне з гіперінтенсивними ділянками в режимі T2 із жиропригніченням, гіпоінтенсивне на T1 із частковим «здуттям» кістки (рис. 1, 3 а, б), відмічається порушення кортикального шару. Спостерігається нерівномірний

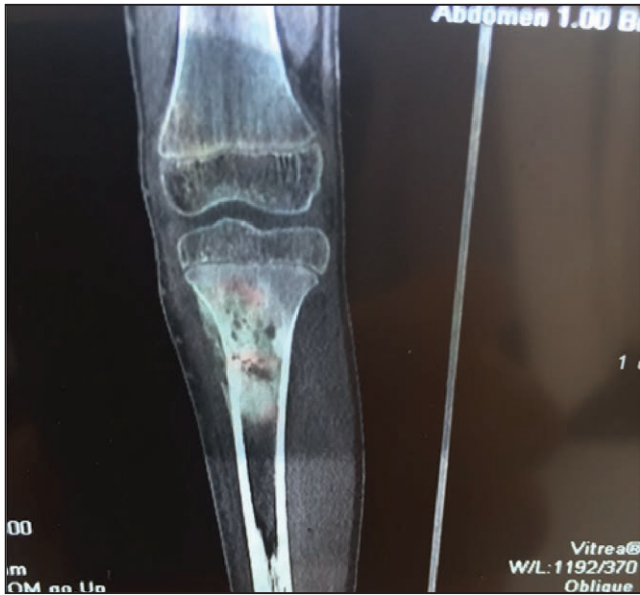


Рис. 1. Хондробластна остеосаркома проксимального відділу великогомілкової кістки

набряк прилеглих тканин, більше по медіальній і дорзальній поверхні в довжину не менше ніж на 81 мм (рис. 2 а, б). Після контрастування відмічається нерівномірне накопичення кон-

трасту, ці патологічні ділянки прилягають до судин і нервів дорзально в передніх відділах, але не охоплюють їх. Висновок: остеосаркома проксимального відділу великогомілкової кістки (рис. 4, 5 а, б).

Дані **мультиспіральної комп'ютерної томографії** органів грудної клітки, черевної порожнини, лівої кінцівки з внутрішньовенним контрастуванням «ультравіст-370». Висновок: ознаки неопроліферативного процесу проксимального метафізу великогомілкової кістки лівої нижньої кінцівки. Помірне збільшення розміру печінки і селезінки, інволютивні зміни підшлункової залози, множинні бронхоектази легень (подекуди з ознаками запальних змін), реактивна лімфаденопатія середостіння як прояв кістозного фіброзу.

Мієлограма (ліва клубова кістка, права клубова передній та задній гребні): гранулоцитарний паросток дещо розширений; еритроїдний паросток збережений, нормобластного типу; мегакаріоцитарний паросток збережений; відносна кількість бластних клітин — 0,4–1,2%; у препаратах зустрічаються макрофаги з гемо-

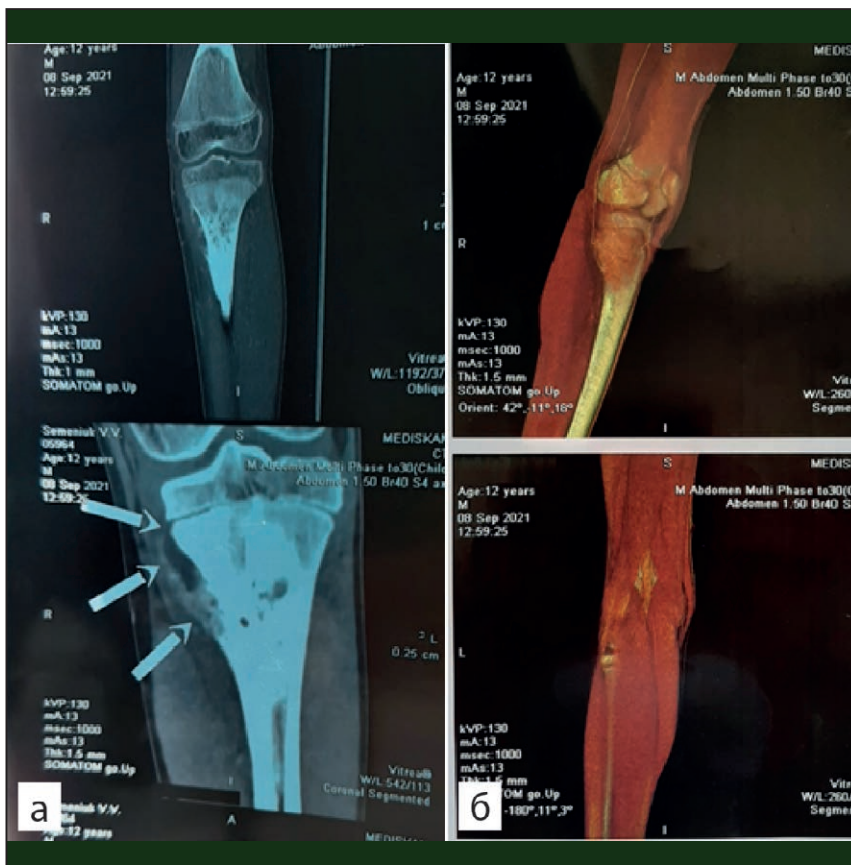


Рис. 2. Неоднорідна зміна щільності кісткової тканини з елементами наявних ділянок деструкції по медіальній (а) і дорзальній поверхні (б)



Рис. 3. Періостальні деструкції кістки з періостальними елементами у вигляді спікул з наявним м'якотканинним компонентом: а — медіальна поверхня, б — дорзальна поверхня

фагоцитозом; клітини з ознаками атипії в наданих препаратах не виявлені.

Результат біопсії тканин патологічно-го вогнища від 09.09.2021: у верхній третині великогомілкової кістки (лабораторія CSD). Матеріал — фрагменти пухлини, що мають часточкову будову. Часточки по периферії складаються з різко плеоморфних, гіперхромних пухлинних клітин, цитоплазма нерозрізнена. У центрі часточок визначається хондрійна строма з наявністю клітин пухлини аналогічного вигляду. На деяких ділянках клітини пухлини формують скупчення. За результатами імуногістохімічного дослідження, клітини пухлини позитивні на CD99 (DAKO, клон 12E7), частина клітин позитивна на SATB2 (Cell Marque, клон EP281); клітини пухлини негативні на S-100 — SOX-10. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають хондробластній остеосаркомі.

Лікування. Основне базисне лікування проведено хворому згідно з європейськими стандартними протоколами ведення хворих на МВ, терапія ЦД 1-го типу та інфузійна дезінтоксикаційна терапія; знеболювання.

Встановлено діагноз «Остеосаркома верхньої третини лівої великогомілкової кістки, центральна звичайна, підтип: остеобластично-хондробластичний, високого ступеня злоякісності, G3 на тлі МВЦД, хронічного бронхіту з множинними бронхоектазами».

Враховуючи агресивність перебігу хондробластної остеосаркоми на тлі генетично детермінованого захворювання МВЦД, дитина потребувала проведення інтенсивної терапії пухлини в провідному онкологічному центрі за межами України.

Остеосаркома є однією з первинних пухлин кісток, яка виникає з клітин, здатних до кісткоутворення. Розвиток остеосаркоми часто асоціюється з перенесеною травмою, але травма швидше привертає увагу лікаря і спонукає провести рентгенологічне обстеження. Структурна перебудова кісток, яка спостерігається при МВЦД у пубертатному періоді та періоді інтенсивного росту кісток, є передумовою виникнення пухлин кісток, у тому числі остеосаркоми, у найбільш типових місцях (дистальний метафіз стегнової кістки та проксимальний метафіз великогомілкової кістки). Наявність у хворого МВЦД обтяжує проведення хімотерапії остеосаркоми за рахунок виникнення токсичних ускладнень, тяжких метаболічних

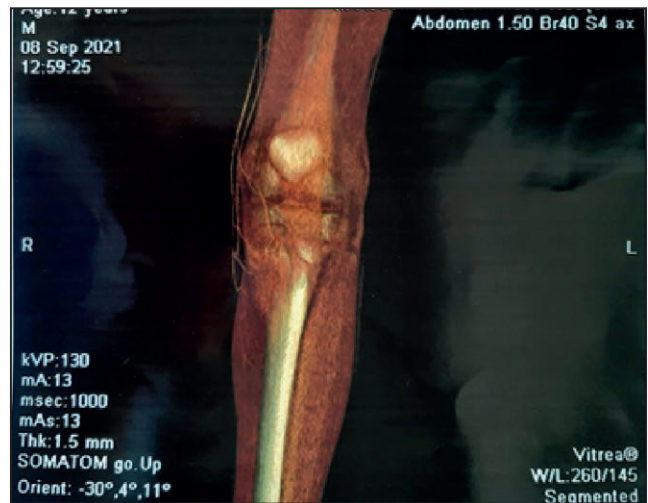


Рис. 4. Хондробластна остеосаркома з періостальними змінами деструкції м'якотканинного компонента

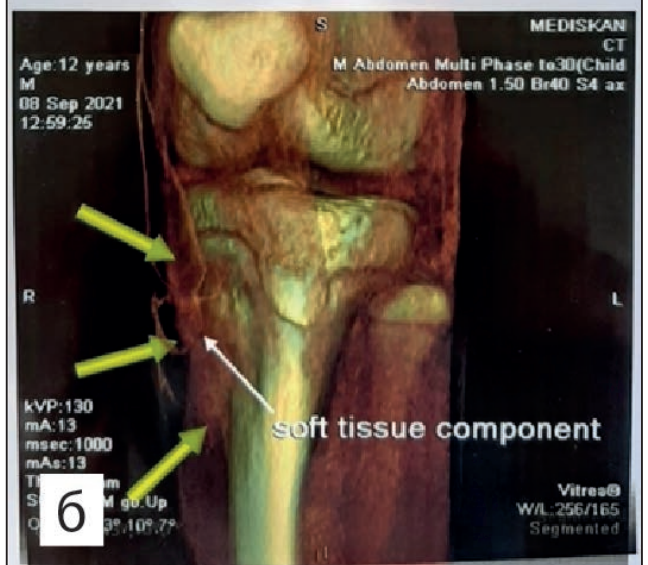
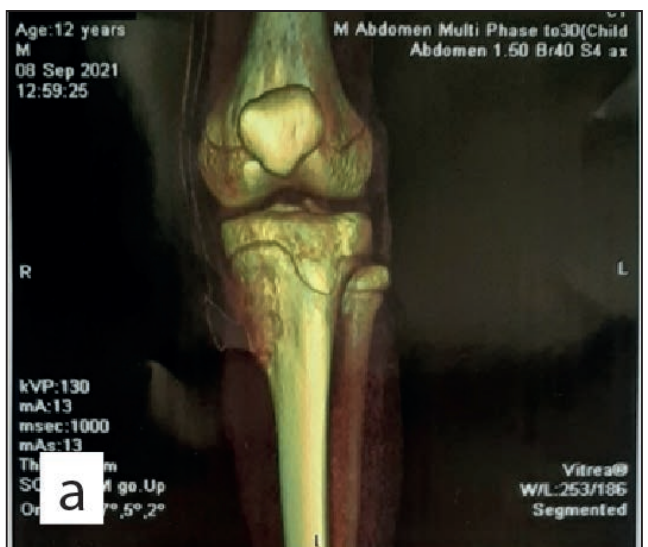


Рис. 5. Хондробластна остеосаркома з остеобластично-хондробластним крайовим деструктивним ураженням великогомілкової кістки: а — медіальна поверхня, б — дорзальна поверхня

ускладнень ЦД, генералізації наявних бактеріальних і грибкових ускладнень. Важлива частина корекція препаратів базисної терапії МВ з панкреатичною недостатністю залежно від етапу хіміотерапії, обсягу вжитої їжі. Високий ступінь злоякісності пухлини часто потребує аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Обтяжений коморбідний стан є ускладнюючим моментом радикальної терапії у вигляді аутологічної трансплантації стовбурових клітин.

Висновки

Отже, остеосаркома з генетичними, метаболічними та апластичними ознаками, що розвивається на тлі обтяженого коморбідного фону, значно ускладнює діагностику, передбачає певні зміни лікувальної тактики МВЦД (корекцію профілактичної та базисної терапії, метаболічних і токсичних порушень), у тому числі викликаних хіміотерапевтичним лікуванням.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baumhoer D, Böhlring TO, Cates JMM et al. (2020). Osteosarcoma. In: WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), IARC Press: 403.
- Bukhari SIA, Truesdell SS, Vasudevan S. (2018). Analysis of MicroRNA-Mediated Translation Activation of In Vitro Transcribed Reporters in Quiescent Cells. Cellular Quiescence. Methods in Molecular Biology. Humana Press, New York, NY: 1686. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7371-2_18.
- Demianyshyna VV. (2020). Clinical course of cystic fibrosis in children. «Reports of Vinnytsia National Medical University». 2 (24): 227–231.
- Dockendorff TC, Labrador M. (2018). The Fragile X Protein and Genome Function. Mol. Neurobiol. 56 (1): 711–721. doi: 10.1007/s12035-018-1122-9.
- Dudnyk V, Demianyshyna V. (2018). The level of the antimicrobial peptide cathelicidin in children with cystic fibrosis. In: Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third Millennium. Collective monograph. Riga: Izdevnieciba «Baltija Publishing»: 134–147.
- Dudnyk V, Demianyshyna V. (2020). Assessment of severity of cystic fibrosis in children depending on the vitamin D status. Journal of Education, Health and Sport. 10 (9): 561–568.
- Dudnyk VM, Rudenko GM, Demianyshyna VV. (2017). Clinical characterization of children with cystic fibrosis. Reports of morphology. 1 (23): 73–76.
- Dumortier C, Danopoulos S, Velard F, Al Alam D. (2021). Bone Cells Differentiation: How CFTR Mutations May Rule the Game of Stem Cells Commitment? Front. Cell Dev. Biol. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.611921>.
- Haston CK, Li W, Li A et al. (2008). Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177: 309–315.
- King SL, Topliss DJ, Kotsimbos T et al. (2005). Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor. Eur. Respir. J. 25: 54–61.
- Kumar R, Kumar M, Malhotra K, Patel S. (2018). Primary Osteosarcoma in the Elderly Revisited: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. Curr Oncol Rep. 20: 13.
- Le Heron L, Guillaume C, Velard F et al. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. J. Cyst. Fibros. 9: 69–72.
- Mirabello L, Zhu B, Koster R et al. (2020). Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. JAMA Oncol. 6: 724.
- National Cancer Registry of Ukraine. (2020–2021). Cancer in Ukraine. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 23. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm.
- Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA et al. (2020). Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. J Cyst Fibros. 19: 321.
- Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE et al. (2019). Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 18: 869.
- Rayas MS, Hughan KS, Javaid R et al. (2020). 1788-P: Islet Function in Youth with Cystic Fibrosis with and without Liver Disease. Diabetes. 69: 1788.
- Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM et al. (2007). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. Thorax. 62: 650–651.
- Smeland S, Bielack SS, Whelan J et al. (2019). Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. Eur J Cancer. 109: 36.
- Zhang C, Morimoto LM, de Smith AJ et al. (2018). Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. Cancer. 124: 3742. <https://doi.org/10.1002/cncr.33422>

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Фурман Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

Куцак Оля Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юріївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Федчишен Олександр Петрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-9749-3232>.

Стаття надійшла до редакції 07.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.