

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-006.04:616.6:616-092

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

ГРНТИ 76.29.49+76.29.43

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА У РЕБЁНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВОПРОСЫ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ершевская А. Б., Исаева Д. С.

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)*

Аннотация В статье рассматриваются вопросы онкопатологии детского возраста. На основании данных литературы анализируется структура онкологических заболеваний у детей в Российской Федерации и в Новгородской области. Показано, что в виду редкости онкологических заболеваний в детском возрасте, выявляемость их на этапе амбулаторно-поликлинического звена требует активной проработки с педиатрами, за счёт повышения осведомленности персонала о данной группе заболеваний и формирования в рутинной работе навыка онконастороженности врача. В статье освещены механизмы патогенеза редкого злокачественного эмбрионального новообразования почки — нефробластомы (опухоли Вильмса), описана клиническая симптоматика. Приведено собственное наблюдение авторов ребёнка грудного возраста с диагнозом опухоль Вильмса. Получены выводы о течении заболевания у ребёнка, сроках манифестации клинической картины. Наблюдение демонстрирует актуальность своевременного проведения скринингового ультразвукового исследования брюшной полости и почек детям первого года жизни, необходимость повышения уровня знаний в вопросах детской онкологии педиатров амбулаторно-поликлинического звена, специалистов ультразвуковой диагностики, поскольку своевременная диагностика и раннее лечение значительно повышает вероятность достижения ремиссии злокачественных заболеваний у детей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, нефробластома, дети, диагностика

Для цитирования: Ершевская А. Б., Исаева Д. С. Опухоль Вильмса у ребенка раннего возраста: патогенетические аспекты, вопросы своевременной диагностики // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 242-249. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

Research Article

WILMS TUMOR IN A CHILD AT AN EARLY AGE: PATHOGENETIC ASPECTS, ISSUES OF TIMELY DIAGNOSIS

Ershevskaya A. B., Isaeva D. S.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract: The article deals with the issues of childhood oncopathology. Based on the literature data, the structure of oncological diseases in children in the Russian Federation and in the Novgorod region has been analyzed. It is shown that due to the rarity of oncological diseases in childhood, their detectability in outpatients in clinics requires active study with pediatricians by increasing staff awareness of this group of diseases and developing doctors' oncological alertness skill in routine work. The article highlights the mechanisms of pathogenesis of a rare malignant embryonic neoplasm of the kidney — nephroblastoma (Wilms tumor), describes the clinical symptoms. The authors' own observation of an infant with a diagnosis of Wilms tumor is given. Conclusions were obtained about the course of the disease, the timing of the manifestation of the clinical picture. The observation demonstrates the relevance of timely screening ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys for children of the first year of life, the need to increase the level of knowledge in pediatric oncology of pediatricians of outpatient clinics, ultrasound

diagnostics specialists, since timely diagnosis and early treatment significantly increase the likelihood of achieving remission of malignant diseases in children.

Keywords: malignant neoplasms, nephroblastoma, children, diagnostics

For citation: Ershevskaya A. B., Isaeva D. S. Wilms tumor in a child at an early age: pathogenetic aspects, issues of timely diagnosis // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 242-249. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

Введение

Злокачественные новообразования у детей считаются редкой патологией. Ежегодно в России первичная диагностика рака составляет 13 на 100 тысяч детского населения в возрасте от 0 до 17 лет [1, 2]. При этом за период 2014–2016 годов уровень злокачественных образований в структуре детской смертности в Российской Федерации передвинулся с седьмого на пятое место [3]. Согласно статистическим отчётам, в Новгородской области онкологическая патология занимает третье место в структуре причин детской инвалидизации. В структуре причин смертности детей Великого Новгорода в 2021–2022 году злокачественные онкологические заболевания составляют 20%. Низкая частота встречаемости злокачественных заболеваний в педиатрической практике, рутинная работа медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена в условиях кадрового дефицита приводит к снижению онконастороженности врачей поликлиник, поздней диагностике, ошибочной тактике ведения и лечения таких детей. Все это определяет актуальность проблемы ранней диагностики злокачественных заболеваний в практике педиатра.

В структуре патологии онкопедиатрии эмбриональный генез развития регистрируется у 90% опухолей среди детей в возрасте до 1 года, у 25% – в возрасте от 1 года до 14 лет [4]. Эмбриональные опухоли образуются камбиальными (стволовыми) клетками эмбрионального типа. В основе формирования опухоли лежит нарушение дифференцировки и созревания эмбриональных клеток. К злокачественным эмбриональным опухолям относится нефробластома (опухоль Вильмса). На её долю приходится до 95% всех злокачественных новообразований почек. Её частота колеблется от 0,4 до 1 на 100000 детей [5, 6]. В 6–10% случаев происходит двустороннее поражение почек, в основном у детей до 2-х лет [7]. Ввиду редкости этого вида опухоли своевременная диагностика её вызывает определённые затруднения [8]. Данный вид новообразования является одной из наиболее злокачественных опухолей среди детского возраста, встречающейся в генетической цепи, но с 1–2 % случаев наследования [9].

Основная часть

Опухоль Вильмса подразделяют на 2 основных типа в зависимости от внешнего вида раковых клеток под микроскопом (их гистологии):

– Благоприятная гистология: раковые клетки в этих опухолях не выглядят полностью нормальными, но анаплазия отсутствует. Около 9 из 10 опухолей

Вильмса имеют благоприятную гистологию. Шанс излечения детей с этими опухолями очень высок.

– Анапластическая гистология: в этих опухолях внешний вид раковых клеток широко варьируется, а ядра клеток (средние части, содержащие ДНК) имеют тенденцию быть очень большими и деформированными. Это называется анаплазия. Как правило, опухоли, при которых анаплазия распространяется поперек опухоли (так называемая диффузная анаплазия), лечить труднее, чем опухоли, при которых анаплазия ограничена определенными частями опухоли (так называемая фокальная анаплазия).

Нефробластома представляет собой злокачественную опухоль крупных размеров, структурами которой является совокупность производных нефрогенной ткани различной степени дифференцировки [7]. Согласно двухударной теории канцерогенеза Альфреда Кнудсена провоцируют появление нефробластомы в детском возрасте гетерозиготные мутации рецессивных генов-супрессоров WT1, WT2 и p53, располагающихся в 11-й хромосоме, которые вызывают дефекты развития мочеполовой системы. Кроме этого, опухоль Вильмса может быть клиническим проявлением некоторых наследственных синдромов: синдром Беквита-Видемана, WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовых органов, задержка умственного развития), гемигипертрофия, синдром Denys-Drash (интерсексуальные расстройства, нефропатия, опухоль Вилмса), синдром Le-Fraumeni [10].

Клинически нефробластома может не проявляться длительное время, либо иметь неспецифические клинические симптомы, которые расцениваются педиатрами как проявления рахита, синдрома прорезывания зубов и другие. Первыми клиническими признаками является обнаружение образования при пальпаторном исследовании брюшной полости ребёнка, в 25% случаев – манифестация происходит в виде наличия макрогематурии или повышения артериального давления [11]. И лишь в стадии декомпенсации нефробластома Вильмса обнаруживается как асцит, и к этому моменту рак достигает больших размеров.

У нефробластомы есть тенденция к метастазированию. В таком случае выделяют 5 стадий опухоли:

1. Стадия – опухоль не выходит за пределы почки и полностью поддаётся резекции. Капсула органа интактна, опухоль полностью без нарушения целостности органа.

2. Стадия – опухоль распространяется за пределы почек, но полностью поддаётся резекции. Отмечается проникновение в периренальную мягкую или жировую ткань, инфильтрация сосудов вне органа или вовлечение парааортальных лимфатических узлов. Остаточная опухоль отсутствует.

3. Стадия – остаточная опухоль находится в пределах брюшной полости. До операции или во время неё произошел разрыв опухоли или проводилась биопсия. Наряду с парааортальными поражены другие лимфатические узлы; опухоль удалена не полностью.

4. Стадия – отдалённые метастазы, распространяющиеся с током крови (обычно в лёгкие, печень, кости и/или головной мозг). Метастазирование в лимфатические узлы, расположенные вне брюшной полости.

5. Стадия – при обследовании обнаруживается билатеральная опухоль.

Приводим собственное наблюдение: ребёнок (девочка) в возрасте 1 год и 7 месяцев находилась под наблюдением с диагнозом: Опухоль Вильмса слева. Состояние после оперативного лечения (левосторонняя нефруретерэктомия). Метастатическое поражение лёгких и забрюшинных лимфатических узлов, локальная стадия III, T₃N₂M₁ группа высокого риска по SIOP, 7 недель неадекватной полихимиотерапии. Прогрессирование в лёгких, второй курс полихимиотерапии второй линии.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2 беременности, на фоне угрозы прерывания на сроке 6 недель. Роды 2 на сроке 40 недель, самостоятельные. Родилась с весом 2745 грамм, ростом 47 см. привита по возрасту. С рождения находится на смешанном вскармливании, прикормы введены в срок. Голову удерживает с 2,5 месяцев, переворачивается со спины на бочок с 4 месяцев, сидит с 6 месяцев, встаёт с 7 месяцев, ходит с поддержкой с 11 месяцев, самостоятельно с 1 года 4 месяцев. Из перенесённых заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция в 9 месяцев, атопический дерматит. Наследственность отягощена: по линии отца – опухоль надпочечников. У отца атопический дерматит.

Анамнез заболевания: с возраста 9 месяцев отмечался периодический подъём температуры до 37,2 °С, что связывали с реакцией на прорезывание зубов. В 11 месяцев подъём температуры до 38 °С, продолжала лихорадить до двух недель, что было расценено, как симптом острой вирусной инфекции, получала симптоматическую терапию, без эффекта. В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз 15x10⁹ л, нейтрофилез 69%, ускоренное СОЭ до 30 мм\час, анемия I степени (Hb 91г\л). Ввиду наличия воспалительных изменений в периферической крови начата антибактериальная терапия, без эффекта. В динамике, при объективном осмотре выявлена асимметрия передней брюшной стенки слева. Проведено ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, диагностировано объёмное образование, опухоль Вильмса слева. Ребёнок в экстренном порядке госпитализирован в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова. Выставлен диагноз: опухоль Вильмса с метастатическим поражением лёгких и забрюшинных лимфатических узлов. IV стадия, локальная стадия III, pT₃N₂M₁, группа высокого риска по SIOP. Гистологически нефробластома (опухоль Вильмса), бластемный тип, представлена на 80% бластемой, 15% стромальным

компонентом, 5% эпителиальным компонентом на фоне нефрогенных остатков и воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Проведено оперативное лечение: левосторонняя нефроуретрэктомия. Начата лучевая терапия на брюшную полость. Далее согласно протоколу SIOP UMBRELLA RTSG-2016 семь недель адъювантной полихимиотерапии. На третьем месяце от начала лечения (в возрасте 1 год 2 месяца) отмечено прогрессирование процесса в лёгких, проведен второй курс полихимиотерапии второй линии.

При объективном осмотре больного в возрасте 1 год 4 месяца: состояние тяжёлое, ребёнок нормального телосложения, пониженного питания: рост 75,5 см, вес 8700 гр. Аппетит снижен. При осмотре контактна. Не ходит, самостоятельно не садится. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Слизистые бледные. Зев спокоен. В лёгких дыхание проводится, хрипов нет. ЧДД 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот увеличен в объёме, пальпаторно уплотнение слева, болезненность при пальпации. Печень +2,5 см от края правой реберной дуги. Селезёнка пальпируется. Мочеиспускание по мочевому катетеру 400 мл в сутки. Нарушение функции тазовых органов.

Данные лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови Hb104г\л, Er 3,89x10⁹/л, ЦП 0,84, Гематокрит 32,9, Tr 245x10⁹/л, лейко7,6x10⁹/л, баз 1,4%, эоз 8,2%, с\я 70,9%, лимф 6,6%, мон 12,9%, СОЭ 10 мм\час. Общий анализ мочи: цвет — жёлтый, прозрачность полная, белок- 0,15 г\л, сахар – отрицательно, удельный вес 1025, рН 5,5, L 0-1 п\зр, Er 3-4 п\зр, эп. плоск 2-8 в п\зр, слизь+, оксалаты+, бактерии+, уробилин+. Биохимия крови: глюкоза 3,7 ммоль\л, общий белок 63 г\л, общий билирубин 17,6 мкмоль\л, креатинин 50 мкмоль\л, мочевины 3,72 ммоль\л, АСТ 30ед\л, АЛТ 25ед\л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: печень – правая доля 9,0 см, левая доля 5,3 см, структура однородная. Селезёнка 9,1x3,6 см, структура неоднородная. Желчный пузырь правильной формы, сокращён. Поджелудочная железа не лоцируется (за газом). Почки: правая 6,3x2,7 см, чашечно-лоханочная система сомкнута, размеры, контуры, положение без особенностей. Левая почка удалена, на этом месте лоцируется гипэхогенное образование правильной формы, размером 6,3x3,0 см, с пониженным кровотоком, неопределенной структурой. В подвздошной области слева свободная жидкость 2,9x1,4x2,0 см. Мочевой пузырь пустой, катетер в полости, стенки тонкие, анэхогенные. Заключение: гепатоспленомегалия, объёмное образование в ложе удалённой почки, свободная жидкость в брюшной полости.

В возрасте 1 год 4 месяца отмечалось прогрессирование заболевания, выраженный болевой синдром, регресс статических функций, дисфункция тазовых органов. Диагностирован местный рецидив в ложе удалённой опухоли с метастатическим поражением лёгких, тел L5-S2 позвонков, острого отростка L5 позвонка с интраканальным распространением в области L5-S4 позвонков. В возрасте 1 год 7 месяцев ребёнок скончался.

Выводы

Таким образом, у ребенка при наличии неспецифических симптомов онкопатологии с возраста 9 месяцев, диагностирована нефробластома на распространенной стадии, в возрасте 11 месяцев. Ранний возраст ребенка, отягощенная наследственность по онкологическому заболеванию по линии отца, позволяют предположить наличие генетической предрасположенности. Несмотря на проведенную терапию согласно клиническим протоколам, имело место прогрессирование опухолевого процесса за пределы почки: метастатическое поражение лёгких, забрюшинных лимфатических узлов, метастазы в ткань средостения, что явилось причиной развития интоксикационного синдрома и послужило причиной летального исхода.

Данное наблюдение демонстрирует актуальность своевременного проведения скринингового ультразвукового исследования брюшной полости и почек детям первого года жизни, необходимость повышения уровня знаний в вопросах детской онкологии педиатров амбулаторно-поликлинического звена, специалистов ультразвуковой диагностики, поскольку своевременная диагностика и раннее лечение значительно повышает вероятность достижения ремиссии злокачественных заболеваний у детей.

Список литературы

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011-2016 гг. / Под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова. Москва: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. 208 с.
2. Рыков М. Ю., Байбарина Е. Н., Чумакова О. В., Поляков В. Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных // Онкопедиатрия. 2017. 4(3). 159-176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Рыков М. Ю., Севрюков Д. Д., Вилкова А. С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // Вопросы современной педиатрии. 2017. 16(5). 370-382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801
4. Поповян О. П., Кит О. И., Кузнецов С. А., Юрченко Д. Ю., Куштова Л. Б., Беспалова А. И., Старжецкая М. В., Мкртчян Г. А. Эмбриональные опухоли детского возраста: состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2019. 6. 192. DOI: 10.17513/spno.29264
5. Van den Heuvel-Eibrink M. M., van Tinteren H., Bergeron C., Coulomb-L'Hermine A., de Camargo B., Leuschner I., Sandstedt B., Acha T., Godzinski J., Oldenburger F., Gooskens S. L., de Kraker J., Vujanic G. M., Pritchard-Jones K., Graf N. Outcome of localised blastemal type Wilms tumor patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP renal tumor study group (SIOP-RTSG) // European Journal of Cancer. 2015. 51(4). 498-506. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.011
6. Kaste S. C., Dome J. S., Babyn P. S., Graf N. M., Grundy P., Godzinski J., Levitt G. A., Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects // Pediatric Radiology. 2008. 38(1). 1-17. DOI: 10.1007/s00247-007-0687-7

7. Dome J. S., Fernandez C. V., Mullen E. A., Kalapurakal J. A., Geller J. I., Huff V., Gratias E. J., Dix D. B., Ehrlich P. F., Khanna G., Malogolowkin M. H., Anderson J. R., Naranjo A., Perlman E. J. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. 60(6). 994-1000. DOI: 10.1002/pbc.24419
8. Бойченко Е. И., Казанцев А. П., Рубанский М. А., Керимов П. А., Рубанская М. В., Колкова О. А., Хижников А. В. Рак почки у детей // *Онкопедиатрия*. 2015. 2(3). 244-245.
9. Савва Н. Н., Зборовская А. А., Алейникова О. В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь: анализ данных Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь за период с 1989 по 2006 гг. Минск, РНМБ, 2008. 182 с.
10. Gupta R., Reyes-Gil M. 61 Understanding the Mechanism of Acquired von Willebrand Disease in Patients With Wilms Tumor // *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. 149(1). 195-196. DOI: 10.1093/ajcp/afx149.430
11. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2015. 20(1). 16-20. DOI: 10.4103/0971-9261.145439.

References

1. Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detej: osnovnye pokazateli v 2011–2016 gg. [Epidemiology of malignant neoplasms in children: key indicators in 2011–2016. Eds M. Y. Rykov, V. G. Polyakov. Moscow, Sechenov University Publ., 2017. 208 p.
2. Rykov M. Yu., Baibarina E. N., Chumakova O. V., Polyakov V. G. Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detej v Rossijskoj Federacii: analiz osnovnykh pokazatelej i puti preodoleniya defektov statisticheskikh dannyh [Epidemiology of malignant neoplasms in children in the Russian Federation: analysis of the main indicators and ways to overcome defects in statistical data] // *Oncopediatry*. 2017. 4(3). 159-176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Rykov M. Yu., Sevryukov D. D., Vilkova A. S. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detej: klinicheskie proyavleniya i diagnostika [Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis] // *Current Pediatrics*. 2017. 16(5). 370-382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801
4. Popovyan O. P., Kit O. I., Kuznetsov S. A., Yurchenko D. Yu., Kushtova L. B., Bepalova A. I., Starzhetskaya M. V., Mkrtchan G. A. Embrional'nye opuholi detskogo vozrasta: sostoyanie problemy [Embryonic tumors of childhood: the state of the problem]. *Modern Problems of Science and Education*. 2019. 6. 192. DOI: 10.17513/spno.29264
5. Van den Heuvel-Eibrink M. M., van Tinteren H., Bergeron C., Coulomb-L'Hermine A., de Camargo B., Leuschner I., Sandstedt B., Acha T., Godzinski J., Oldenburger F., Gooskens S. L., de Kraker J., Vujanic G. M., Pritchard-Jones K., Graf N. Outcome of localised blastemal type Wilms tumor patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP renal tumor study group (SIOP-RTSG) // *European Journal of Cancer*. 2015. 51(4). 498-506. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.011
6. Kaste S. C., Dome J. S., Babyn P. S., Graf N. M., Grundy P., Godzinski J., Levitt G. A., Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects // *Pediatric Radiology*. 2008. 38. 1. 1-17. DOI: 10.1007/s00247-007-0687-7
7. Dome J. S., Fernandez C. V., Mullen E. A., Kalapurakal J. A., Geller J. I., Huff V., Gratias E. J., Dix D. B., Ehrlich P. F., Khanna G., Malogolowkin M. H., Anderson J. R.,

Naranjo A., Perlman E. J. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. 60(6). 994-1000. DOI: 10.1002/pbc.24419

8. Boychenko E. I., Kazantsev A. P., Rubansky M. A., Kerimov P. A., Urbanskaya M.V., Kolkova O. A., Khizhnyakov A. V. Rak pochki u detej [Kidney cancer in children] // *Oncopediatrics*. 2015. 2(3). 244-245.

9. Savva N. N., Zborovskaya A. A., Aleynikova O. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detej Respubliki Belarus' zabolevaemost', vyzhivaemost', smertnost', palliativnaya pomoshch': analiz dannyh Detskogo kancer-subregistra Respubliki Belarus' za period s 1989 po 2006 gg. [Malignant neoplasms in children of the Republic of Belarus morbidity, survival, mortality, palliative care: data analysis of the Children's Cancer Registry of the Republic of Belarus for the period from 1989 to 2006]. Minsk, Republican scientific medical library Publ., 2008. 182 p.

10. Gupta R., Reyes-Gil M. 61 Understanding the Mechanism of Acquired von Willebrand Disease in Patients with Wilms Tumor // *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. 149(1). 195-196. DOI: 10.1093/ajcp/aqx149.430

11. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2015. 20(1). 16-20. DOI: 10.4103/0971-9261.145439

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Исаева Джавидан Симхан Кызы – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0449-4031, isaeva.dzhavidan@mail.ru