

НЕФРОБЛАСТОМА У ДЕТЕЙ

К.И. Григорьев, профессор, **Е.И. Бойченко**, доцент

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,

Российская медицинская академия постдипломного образования

E-mail: r-i-grigoryev@yandex.ru

Представлены классификация, клиническая картина, диагностика и лечение нефробластомы у детей. Указаны особенности ухода за детьми с этим заболеванием.

Ключевые слова: нефробластома, диагностика, лечение, уход, роль медсестры.

Нефробластома (опухоль Вильмса) – одно из самых частых злокачественных новообразований детского возраста. Опухоль названа в честь немецкого хирурга Макса Вильмса, который дал характеристику опухоли в 1899 г. Опухоль поражает паренхиму почки и развивается из перерожденных (эмбриональных, эпителиальных и стромальных) клеток в различных пропорциях, разрушая пораженную почку.

Заболевание наблюдают в детском возрасте с частотой 5–9 случаев на 1 млн детей. На опухоль Вильмса приходится 7–8% всех злокачественных новообразований у детей. Наиболее часто опухоль проявляет себя в возрасте от 2 до 5 лет (75% случаев), может быть врожденной, но нефробластому наблюдают и у взрослых (0,9% опухолей данного типа). Частота выявления нефробластомы не зависит от пола ребенка; не отмечено различий в частоте поражения правой и левой почек. У 4–5% больных детей опухоль является двусторонней.

Причины развития нефробластомы не до конца ясны, но в последние годы в их изучении достигнуты значительные успехи. Ключевую роль в генезе этой опухоли играют генетические факторы, в частности дефекты нескольких генов – WT1, WT2 и WT3, с которыми связывают нарушения образования специфических белков, участвующих в регуляции развития первичного нефрона и выступающих в качестве регуляторов роста почки и супрессоров опухолевого роста. Ненормальная активация экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста 2, обнаруженная у многих больных нефробластомой, свидетельствует о дисрегуляции развития почки в связи с повышением концентрации фетальных митогенов.

Установлено сочетание нефробластомы с такими пороками развития, как аниридия (врож-

денное отсутствие радужки), гипоспадия, крипторхизм, синдром Беквитта–Видемана. При указанных аномалиях рекомендуют проводить скрининговое ультразвуковое исследование почек каждые 3 мес до достижения 7-летнего возраста.

В число предрасполагающих факторов входят некоторые заболевания или воздействие ионизирующего излучения в первой половине беременности.

Классификация

Согласно клинической классификации, опухоль Вильмса подразделяют на 4 стадии.

- I стадия: опухоль любого размера в пределах почки, не прорастающая ее капсулу; регионарные метастазы отсутствуют;
- II стадия:
 - опухоль любого размера, прорастающая фиброзную капсулу почки; регионарные метастазы отсутствуют;
 - опухоль той же или меньшей степени местного распространения с метастазами в лимфатические узлы ворот почки;
- III стадия:
 - опухоль любого размера с прорастанием в окопочечную клетчатку, диафрагму, брюшину, брыжейку тонкой или толстой кишки, надпочечник; регионарные метастазы отсутствуют;
 - опухоль той же степени местного распространения с метастазами в лимфатические узлы ворот почки, паракаваальные и параортальные;
- IV стадия:
 - опухоль любого размера с прорастанием в соседние органы; регионарные метастазы отсутствуют;
 - опухоль той же степени местного распространения с любыми вариантами метастазирования в легкие, печень, кости, мозг;
- V стадия: опухоль поражает обе почки (двусторонняя опухоль, метастазы в противоположную почку).

Гистологическая классификация. Выделяют 2 морфологические конфигурации заболевания:

- анапластическая, характеризующаяся выраженным клеточным полиморфизмом и атипией фокального или диффузного характера;
- саркоматозная, включающую светлоклеточную саркому почки и злокачественную рабдоидную опухоль почки.

В последние годы выделяют 3 группы нефробластом: благоприятную, нормальную и неблагоприятную. К 1-й группе относят мультикистозные, тубулярные и фиброаденоматозные формы опухоли, а к 2 последним – новообразования со значительными очагами клеточного атипизма (анаплазией), светлоклеточную саркому и рабдоидную форму опухоли.

Иногда саркоматозные опухоли выделяют не как варианты опухоли Вильмса, а как самостоятельные формы новообразований. По совокупности гистологических признаков опухоли Вильмса подразделяют в зависимости от прогноза на благоприятные и неблагоприятные. Такое деление основано на чувствительности опухолевых клеток к проводимой терапии.

Клиническая картина

На начальных стадиях заболевания симптоматика обычно отсутствует или минимальна, поэтому не случайно более половины детей с нефробластомой поступают в специализированные отделения с III–IV стадией заболевания. Ранние проявления заболевания: бледность кожных покровов, общее недомогание, субфебрильная температура тела, похудание. Изменяется поведение ребенка – он становится раздражительным, плаксивым, быстро устает, теряет интерес к окружающему.

По мере роста опухоли клинические проявления нарастают. Темпы увеличения опухоли различны. Возможен ее медленный, многомесячный рост, но чаще опухоль увеличивается быстро, постепенно сдавливая или отодвигая окружающие органы и ткани. Обычно удается пальпировать опухолевидное образование в области почек, чаще всего опухоль плотная и гладкая, реже – бугристая. Опухоль может фиксироваться к окружающим структурам и не смещаться при пальпации.

При значительных размерах опухоли вследствие сдавления магистральных сосудов возникают отек нижних конечностей и асцит. Возможны тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в животе, характер и локализация которых довольно разнообразны. Причиной болей служат либо давление на окружающие органы, либо прорастание опухоли в диафрагму, печень или забрюшинную клетчатку; они могут быть острыми или тупыми, схваткообразными; иногда имитируют клиническую картину острого аппендицита.

Частый симптом заболевания – повышение артериального давления (АД), которое выявляют у 75–90% больных: систолическое АД находится в пределах 110–140 мм рт. ст., диастолическое – 90–100 мм рт. ст.

Опухоль Вильмса может встречаться в комбинации с 2 формами нефротического синдрома: гломерулосклерозом и драш-синдромом (Drash-syndroma).

Лабораторные методы исследования имеют вспомогательное значение для диагностики нефробластомы. В анализах мочи можно обнаружить протеинурию, микро- или макрогематурию. Микрогематурию наблюдают у 60% детей, макрогематурию – у 25%. В общем анализе крови выявляют увеличенную СОЭ, анемию.

В большинстве случаев опухоль односторонняя, однако у 5–8% детей выявляют двустороннее поражение (V стадия болезни). Появление метастазовотягощает состояние больного и приводит к новым клиническим симптомам, связанным с локализацией метастазов. Сроки возникновения метастазов определяются величиной опухоли, ее гистологическим строением, возрастом больного. Чем меньше возраст ребенка, тем реже и позже возникают метастазы.

Диагностика

Диагностика основана на анализе данных анамнеза, клинических симптомов и специальных методов исследования. Бледность, похудание, слабость, артериальная гипертензия (АГ), гематурия и, особенно, пальпируемое опухолевидное образование в области почек дают полное основание для тщательного обследования больного.

При подозрении на нефробластому показано комплексное обследование в условиях специализированного центра (отделения) с использованием рентгенологических, радиоизотопных, ультразвуковых и других методов. Для выявления нефробластомы и ее метастазов проводят следующие исследования:

- экскреторную урографию: выявляют наличие опухоли почки; по экскреторным урограммам можно оценить состояние контралатеральной почки, что принципиально важно для выработки показаний к нефрэктомии; экскреторная урография подтверждает диагноз у 60–70% больных детей, но не всегда позволяет отделить объемное образование, исходящее из почки, от внепочечных, например нейробластомы надпочечника, диагностировать опухоль небольших размеров;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет уточнить величину и локализацию опухоли;

Принципы лечения нефробластомы у детей

Метод лечения	Стадия				
	I	II	III	IV	V
Предоперационная химиотерапия	+/-	+	+	+	+
Предоперационная лучевая терапия	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Операция	+	+	+	+/-	+/-
Послеоперационная химиотерапия	-	-	+	+	+/-
Послеоперационная лучевая терапия	+/-	+	+	+	+

Примечание. Плюс – лечение проводят в обязательном порядке; плюс/минус – лечение проводят в зависимости от состояния больного; минус – лечение не проводят.

обычно опухоль выглядит как неоднородное образование с участками наподобие кист; в отдельных случаях удается обнаружить увеличение регионарных лимфатических узлов; УЗИ обычно сочетают с доплеровским анализом почечного кровотока, его используют для обнаружения метастазов в печени;

- компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и забрюшинного пространства дают возможность определить не только границы опухоли как в почке, так и за ее пределами, но и оценить состояние здоровой почки, взаимоотношение опухоли с окружающими органами и тканями, выявить метастазы в регионарные лимфатические узлы, печень и т.д.;
- ангиографию проводят при крупных и двусторонних нефробластомах для уточнения взаимоотношения опухоли с магистральными сосудами, ее расположения в аномальной почке (подковообразной, удвоенной и т.д.) и в тех случаях (5–10%), когда УЗИ и КТ не позволяют точно судить о распространенности процесса;
- для выявления метастазов проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки и костей, радиоизотопное сканирование скелета, печени;
- существует ранняя диагностика нефробластомы с помощью специфического маркера – тканевого полипептид-специфического антигена (ТПСА); у больных с опухолью Вильмса его уровень достоверно выше, чем при доброкачественных новообразованиях почек и у здоровых лиц; уровень ТПСА снижается в процессе лечения;
- весьма перспективным и представляющим не только теоретический интерес является использование генетических прогностических маркеров опухоли Вильмса – 1p, 16q, p53.

Дифференциальная диагностика

Заболевание необходимо дифференцировать с другими опухолями и заболеваниями почек, такими как нейробластома, гидронефроз, поликистоз, мочекаменная болезнь, внутрибрюшинные опухоли, тромбоз почечной вены и т.д.

При обзорной рентгенографии брюшной полости можно выявить наличие кальцификатов, которые встречаются в 60–70% случаев нейробластомы и только в 15% случаев – при нефробластоме. Для исключения нейробластомы необходимо исследовать катехоламины в моче.

Для дифференциальной диагностики нефробластомы и опухоли печени или тератобластомы определяют концентрацию α -фетопротеина, повышение которой не характерно для опухоли Вильмса. Уточнение органной принадлежности новообразования (дифференцирование нефробластомы и неорганных забрюшинных опухолей) необходимо для определения объема предстоящего оперативного вмешательства.

Наибольшие трудности в дооперационном периоде представляет дифференциальная диагностика нефробластомы с такими новообразованиями почки, как доброкачественные фетальная мезодермальная гамартрома, ангиомиолипома и злокачественная аденокарцинома.

Лечение

Лечение должно проводиться в специализированных детских онкологических отделениях, обладающих соответствующим опытом. Комплекс мер зависит от стадии заболевания, особенностей гистологического строения опухоли, молекулярных маркеров и возраста ребенка. Нефробластомы неблагоприятного гистологического строения относительно устойчивы к радио- и химиотерапии, и поэтому подвергаются агрессивным методам мультимодальной терапии.

Всем больным проводят оперативное лечение, лучевую и химиотерапию (см. таблицу).

Хирургическое вмешательство – основной метод лечения больных с опухолью Вильмса. Опухоль и метастазы необходимо удалять. При односторонней опухоли операцией выбора служит трансперитонеальная нефрэктомия, при двусторонней – двусторонняя резекция в пределах здоровых тканей под контролем данных гистологического исследования. Наличие отдаленных метастазов не является противопоказанием к удалению первичного очага. Нефрэктомии рекомендуют выполнять не позднее 6 нед от начала предоперационной терапии.

Радиотерапия используется как дополнение к хирургическому лечению как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах.

Нефробластома считается относительно радиочувствительной опухолью. Послеоперационная радиотерапия проводится в послеоперационном периоде у всех больных с опухолью Вильмса на стадиях II, III и IV, а также детям с I стадией старше 2 лет. Иногда лучевая терапия не применяется, если дети моложе 2 лет. Дозы радиотерапии в большой степени зависят от возраста ребенка. При облучении всей брюшной полости необходимо тщательно защищать тазобедренные суставы для предупреждения нарушения роста костей, что в отдаленные сроки может привести к соскальзыванию головки бедра.

Химиотерапия как обязательный компонент комбинированного лечения используется у больных с опухолью Вильмса при любой стадии болезни. Основные трудности химиотерапии связаны с возрастом ребенка, особенно это касается детей раннего возраста и новорожденных. Дозы химиопрепаратов детям в возрасте до 12 мес уменьшают на 50% по сравнению с обычными.

Основная цель предоперационной химиотерапии – уменьшение размеров опухоли и метастазов, что достигается у большинства больных: новообразования уменьшаются в размере более чем на 50%; значительно сокращается число расширенных операций. Применяют винкристин, дактиномицин и др. Предоперационная химиотерапия позволяет выполнять радикальные операции, снижает частоту разрыва опухоли, а также дает возможность определить чувствительность опухоли к применяемым препаратам, что учитывается в послеоперационный период при химиотерапии для профилактики метастазирования.

Интенсивность послеоперационной химиотерапии и радиотерапии зависит от эффективности начальной химиотерапии; более агрессивные схемы терапии используют у больных с неблагоприятной гистологией опухоли.

Лечение при двустороннем поражении почек (стадия V). Современная стратегия лечения нацелена на максимально возможное сохранение тканей менее пострадавшей почки. Производится билатеральная биопсия опухоли и паракаваальных лимфатических узлов для уточнения стадии болезни и гистологического диагноза; далее проводится предоперационная химиотерапия (3 препаратами – винкристином, дактиномицином и доксорубицином), после чего осуществляется одномоментная двусторонняя резекция почки с удалением опухоли и максимально возможным сохранением почечной ткани.

Послеоперационное лечение зависит от окончательно установленной стадии заболевания. Лечение проводят под контролем показателей крови, так как агрессивная терапия способствует

прежде всего депрессии кроветворения – лейко- и тромбоцитопении.

Лечение рецидивов. Больным с рецидивами опухоли Вильмса проводят агрессивную химиотерапию и радиотерапию, по показаниям – хирургическое лечение. Рецидив является основанием к использованию больших доз химиопрепаратов, применению новых комбинаций лекарственных средств. Эффективна комбинация ифосфамида, месны и этопозида, цисплатина и этопозида. Назначение крайне агрессивной химиотерапии обычно приводит к гематологическим осложнениям, в связи с чем нередко таким больным выполняют аутотрансплантацию костного мозга.

Особенности ухода

Ребенку, страдающему раком, приходится вынести большие испытания – операции, лучевую терапию, химиотерапию. Ему особенно необходимы внимание, ласка, любовь и хороший уход. От медсестры требуется огромный такт при общении с родителями и родственниками больного ребенка. Лечение очень продолжительное, поэтому особые требования предъявляются к защите больного от инфекций, особенно в период агрессивной химио- и лучевой терапии. Создают (насколько это возможно) условия для полноценной жизни; регулируют процесс снятия боли; удовлетворяют нужды детей в связи с ограничением их возможностей.

После окончания лечения ребенок продолжает наблюдаться и проходить периодическое обследование с целью выявления рецидива, метастазов и проблем роста, связанных с химиотерапией или облучением. В связи с удалением почки выполняются анализы крови и мочи для оценки функции оставшейся почки.

Правила обезболивания при проведении диагностических процедур. В клинике детской онкологии практически все диагностические, а тем более хирургические процедуры выполняются в условиях общей анестезии или фармакологической седации.

Кратковременные процедуры с выраженным болевым синдромом (трепанобиопсия) в большинстве случаев выполняют под масочным наркозом за счет азота с кислородом после премедикации: анальгетик (промедол – 0,1 мг/кг) и транквилизаторы: реланиум (0,2 мг/кг) или мидазолам (дормикум) в дозе 0,2–0,3 мг/кг внутримышечно. Адекватным методом является и применение кетамина в стандартных возрастных дозировках: внутримышечно у детей до 5 лет или внутривенно у детей более старшего возраста.

Кетамин применяют также при перевязках, извлечении тампонов и дренажей у послеоперационных

(Продолжение на с. 28.)

больных, при ангиографических исследованиях. Во всех случаях кетамин вводят после премедикации, включающей мидазолам (дормикум) и атропин. Эффективна методика поддержания анестезии с помощью сублингвального (или суббукального) введения кетамина. Небольшие дозы препарата, вводимые сублингвально (по 10–15 мг), быстро всасываясь, создают хорошо титруемый эффект.

При колоноскопии показан масочный наркоз севофлураном после стандартной премедикации. Применяется также неингаляционная анестезия кетамином или пропофолом в разных вариантах.

При безболезненных процедурах, в частности КТ или МРТ, подросткам и детям старшего возраста премедикации, как правило, не требуется. Дети младшего возраста нуждаются в седации (диазепам или мидазолам, дроперидол, димедрол, атропин либо мидазолам-кетаминовая анестезия). При недостаточном эффекте седация дополняется сублингвальным приемом кетамина. Такая же тактика осуществляется при проведении МРТ и сеансах лучевой терапии. Следует учитывать, что в кабинетах КТ и МРТ, не оборудованных наркозным аппаратом и мониторингом, проведение общей анестезии невозможно.

При бесконтактных процедурах (сцинтиграфия, разметка перед и во время сеансов лучевой терапии, МРТ) с целью седации перорально назначают оксибутират натрия в 10% растворе глюкозы либо в 10 мл фруктового сока. Эффективная доза оксибутрата у детей до 3 лет – 120 мг/кг.

Мидазолам-кетаминовая анестезия эффективнее других средств неингаляционной анестезии. Мидазолам вводится в стандартной дозе в виде премедикации в палате, кетамин – в процедурном кабинете внутримышечно (6–8 мг/кг) либо внутривенно (методом титрования эффекта), либо сублингвально (методом титрования эффекта).

Для оптимизации эффекта премедикации учитывают время от введения до развития полного эффекта (экспозицию). После перорального введения требуется 60 мин, после интраназального и сублингвального – 30–40 мин, после внутримышечного – 15–20 мин.

Профилактика рецидивов

После операции в течение 1,5–2 лет проводят регулярное тестирование для выявления рецидива: УЗИ органов брюшной полости, рентгенограмма грудной клетки, исследование функции почек, эхокардиография (при использовании доксорубина), аудиограмма (при использовании карбопластина) и т.д. Ребенок находится под постоянным наблюдением онколога, участкового педиатра и медсестры.

Правила профилактики послеоперационного болевого синдрома у детей

Поскольку медсестра принимает самое активное участие в ведении больных в послеоперационном периоде, ей необходимо контролировать выраженность болевого синдрома и соблюдать определенные правила:

- принцип обезболивания «по требованию больного» исключают; чтобы избежать болевого шока, аналгезию выполняют строго по определенному плану;
- для «упреждающей» аналгезии перед индукцией общей анестезии вводят парацетамол;
- в 1-е сутки послеоперационного периода целесообразно применение опиатов (опиоидов); для профилактики депрессивного действия опиатов на дыхательный центр препарат вводят внутримышечно в возрастных дозах;
- препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств, такие как диклофенак, кетолорак, кетанов и ряд других, разрешены к применению с 16 лет;
- после абдоминальных оперативных вмешательств показана продленная эпидуральная аналгезия местными анестетиками.

В число методов послеоперационной аналгезии входит центральная нейроаксиальная блокада местными анестетиками. Многообещающий и многогранный метод аналгезии у детей и младенцев – эпидуральная аналгезия путем постоянной инфузии местного анестетика бупивакаина (0,125–0,25%) или ропивакаина (0,2 %) в дозе 0,2 мл/кг/ч. После абдоминальных операций, в том числе комбинированных вмешательств с массивной кровопотерей, эпидуральная аналгезия методом постоянной инфузии местного анестетика эффективна у 80% больных детей. На фоне длительной эпидуральной аналгезии перистальтика желудочно-кишечного тракта восстанавливается на 2-е сутки у 2/3 больных, самостоятельный стул устанавливается обычно на 3-и сутки послеоперационного периода.

В целях достижения достаточной седации детям раннего возраста назначают транквилизаторы – диазепам, мидазолам. Применение нейролептиков (дроперидол) возможно индивидуально при дополнительных показаниях.

Трамадол (трамал) – агонист опиатных рецепторов, имеющий структурное сходство с морфином и взаимодействующий с каппа-, дельта- и мю-опиоидными рецепторами. Он снижает повторный захват норадреналина и серотонина в синапсе, что тормозит проведение болевой информации в спинном мозге и в нисходящих проводящих путях. Методика применения: 1-е

введение – в конце операции в дозе 1,5 мг/кг внутримышечно; через 1 ч (в отделении реанимации и интенсивной терапии) – инфузия трамала в растворе 0,9% хлорида натрия в дозе 1,2 мг/кг с перерасчетом каждые 4 ч. При достижении стабильного хорошего эффекта дозу препарата снижают до 1 мг/кг.

Применение трамала в каплях (в дозе 1,5 мг/кг) за 30 мин до перевязки обеспечивает спокойное поведение ребенка и отсутствие страха перед манипуляцией. Больные, получающие постоянную инфузию трамала, на следующее утро во время перевязки боли не ощущают.

Другой активно используемый для анальгезии препарат – перфалган. В его состав входит парацетамол – известный анальгетик-антипиретик. Анальгезирующее и жаропонижающее действие препарата обусловлено блокированием циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 преимущественно в центральной нервной системе.

Показанием к применению перфалгана является болевой синдром умеренной интенсивности, в том числе – после хирургических вмешательств. Препарат применяют внутривенно в виде инфузии в течение 15 мин. Минимальный интервал между введениями – 4 ч. У подростков старше 12 лет и взрослых с массой тела >50 кг максимальная разовая доза составляет 1 г парацетамола, т.е. 1 флакон (100 мл); максимальная суточная доза – 4 г. Подросткам старше 12 лет и взрослым с массой тела от 35 до 50 кг препарат назначают из расчета 15 мг/кг парацетамола на введение (т.е. 1,5 мл раствора на 1 кг массы тела). Максимальная суточная доза – 60 мг/кг. Детям в возрасте от 1 года до 11 лет с массой тела до 34 кг назначают по 15 мг/кг парацетамола на инфузию, т.е. 1,5 мл раствора на 1 кг массы тела, до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 60 мг/кг. Противопоказаниями к введению перфалгана являются возраст до 1 года и повышенная чувствительность к парацетамолу.

Прогноз

При опухоли Вильмса прогноз зависит от следующих факторов: своевременной диагностики; возраста больного в момент установления диагноза; стадии заболевания; гистологической дифференцировки нефробластомы. При благоприятной гистологии опухоли Вильмса и проведении адекватного лечения более 90% детей с нефробластомой полностью выздоравливают. Риск возникновения рецидивов после лечения – 15–20%. Двухлетняя выживаемость у больных с рецидивами заболевания не превышает 40%.

Рекомендуемая литература

Гематология/онкология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням, т. IV / Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 792 с.

Григорьев К.И. Сестринская помощь детям с онкогематологическими заболеваниями // Медицинская сестра. – 2011; 2: 43–50.

Детская онкология: национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова и др. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2011. – 684 с.

Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Детская онкология: этапы развития, проблемы и успехи // Медицинская сестра. – 2004; 3: 2–4.

Запруднов А.М., Григорьев К.И. Общий уход за детьми: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 4-е изд. – 416 с.

Павлова Г.П., Краснов М.В., Сильянова Н.Ю. и др. Организация медико-социальной помощи детям с онкологической патологией в Чувашии // Детская больница. – 2010; 2 (40): 3–11.

NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN

Professor K.I. Grigoryev, Cand. of Med. Sci
E.I. Boyechenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian academy of post graduate education

The paper provides the classification, clinical picture, diagnosis, and treatment of nephroblastoma in children. It points to the specific features of caring for infants with this disease.

Key words: nephroblastoma, diagnosis, treatment, care.