

ISSN 2181-1008
DOI 10.26739/2181-1008

ЖУРНАЛ

гепато-гастроэнтерологических
исследований



Ежеквартальный
научно-практический
журнал

№3.2 (том II) 2021



ISSN 2181-1008 (Online)

Научно-практический журнал
Издается с 2020 года
Выходит 1 раз в квартал

Учредитель

Самаркандский государственный
медицинский институт

Главный редактор:

Н.М. Шавази д.м.н., профессор.

Заместитель главного редактора:

М.Р. Рустамов д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Д.И. Ахмедова д.м.н., проф.;
Л.М. Гарифулина к.м.н., доц.
(ответственный секретарь);
Ш.Х. Зиядуллаев д.м.н., доц.;
Ф.И. Иноятова д.м.н., проф;
М.Т. Рустамова д.м.н., проф;
Б.М. Тожиев д.м.н., проф.;
Н.А. Ярмухамедова к.м.н., доц.

Редакционный Совет:

Р.Б. Абдуллаев (Ургенч)
М.Дж. Ахмедова (Ташкент)
М.К. Азизов (Самарканд)
Н.Н. Володин (Москва)
Х.М. Галимзянов (Астрахань)
С.С. Давлатов (Самарканд)
Т.А. Даминов (Ташкент)
М.Д. Жураев (Самарканд)
А.С. Калмыкова (Ставрополь)
А.Т. Комилова (Ташкент)
М.В. Лим (Самарканд)
Э.И. Мусабаев (Ташкент)
В.В. Никифоров (Москва)
А.Н. Орипов (Ташкент)
Н.О. Тураева (Самарканд)
А. Фейзиоглу (Стамбул)
Б.Т. Холматова (Ташкент)
А.М. Шамсиев (Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации

Адрес редакции: 140100, Узбекистан, г. Самарканд, ул. А. Темура 18.

Тел.: +998662333034, +998915497971

E-mail: hepato_gastroenterology@mail.ru.



Черезова Ирина Николаевна,

Доцент кафедры госпитальной педиатрии, к.м.н.
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,
Татарстан

Габитова Наиля Хусайновна,

Доцент кафедры госпитальной педиатрии, к.м.н.
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,
Татарстан

Осипова Ильясия Вагизовна,

Заведующая отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

АННОТАЦИЯ

Гепатобластома – опухоль печени, развивающаяся в раннем детском возрасте, является частой первичной злокачественной опухолью у детей в возрасте от 0 до 4 лет. В структуре новообразований печени патология составляет 72% и неуклонно растет в течение последних 30 лет с ежегодным увеличением на 4-5%. Основными начальными проявлениями заболевания у детей раннего возраста были симптомы интоксикации, боли в животе без определенной локализации и увеличение окружности живота. Все дети поступили в онкогематологическое отделение с наличием метастазов, высокими значениями альфа фетопротеина – основного маркера опухолевого процесса, тромбоцитозом. Иммуногистохимически у большинства детей установлен фетально-эпителиальный подтип опухоли. Все дети получили полный курс полихимиотерапии (ПХТ) и резекцию опухоли после завершения курса ПХТ. В 85,7% случаев после проведения оперативного удаления опухоли и последующей ПХТ исход заболевания был благоприятным. Показана этапность диагностики и эффективность современных методов терапии злокачественных новообразований печени у детей раннего возраста.

Ключевые слова: гепатобластома, дети раннего возраста

Cherezova Irina Nikolaevna,

Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Ph.D.
FSBEI HE "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia,
Kazan, Tatarstan

Gabitova Nailya Xusainovna,

Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Ph.D.
FSBEI HE "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia,
Kazan, Tatarstan

Osipova Ilsiya Vagizovna,

Head of the Department of Oncohematology of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

CLINICAL FEATURES OF HEPATOBLASTOMA IN YOUNG CHILDREN

Hepatoblastoma, a liver tumor that develops in early childhood, is a common primary malignant tumor in children aged 0 to 4 years. In the structure of liver neoplasms, pathology is 72% and has been steadily growing over the past 30 years with an annual increase of 4-5%. All children were admitted to the oncohematological department with the presence of metastases, high values of alpha-fetoprotein - the main marker of the tumor process, thrombocytosis. Immunohistochemically, the fetal-epithelial tumor subtype was established in most children. All children received a full course of polychemotherapy (PCT) and tumor resection after completing the course of PCT. In 85.7% of cases, after surgical removal of the tumor and subsequent PCT, the outcome of the disease was favorable. The stages of diagnosis and the effectiveness of modern methods of therapy for malignant neoplasms of the liver in young children are shown.

Key words: hepatoblastoma, young children

Гепатобластома – опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте. В структуре новообразований печени патология составляет 72% и является частой первичной злокачественной опухолью у детей в возрасте от 0 до 4 лет. Заболеваемость гепатобластомой составляет 0,5 – 1,2 случая на 1 миллион детского населения от 0 до 14 лет, и неуклонно растет в течение последних 30 лет с ежегодным увеличением на 4-5% [1,3]. Заболевание часто ассоциируется с генетическими и наследственными аномалиями и такими заболеваниями и синдромами, как семейный аденоматозный полипоз, синдром Видеман-Беквита, наследственная тирозинемия, трисомия по 18 паре хромосом [2,3]. Одним из факторов увеличения частоты заболевания в последние три десятилетия считают повышение выживаемости глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, ЭКО [3,4,5]. К факторам риска развития гепатобластомы относят длительное пребывание маловесных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, получавших полное парентеральное питание, кислородотерапию и антибактериальные препараты, что способствует окислительному повреждению тканей. Ряд авторов выделяют полиморфизм гена WTAP, употребление табака обоими родителями, как риск развития гепатобластомы, [3,6]. Отмечаются два возрастных пика заболевания: первый – при рождении или первый месяц жизни, второй приходится на 16-18 месяцев [4,9]. Патология характеризуется медленным развитием опухолевого процесса и отсутствием специфических жалоб. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются вздутие живота, потеря массы тела, боль в животе и спине или пальпируемое образование в брюшной полости. Несмотря на очень большие размеры опухоли, повышение уровня билирубина в крови и формирование желтухи встречается у пациентов редко и характерно для пациентов с распространенными стадиями заболевания. У мальчиков до 3-х лет возможно преждевременное половое развитие из-за повышенной секреции хорионического гонадотропина, вызванного гепатобластомой [7]. Характерные лабораторные феномены гепатобластомы – микроцитарная анемия, реактивный тромбоцитоз, обусловленный гиперпродукцией тромбопоэтина, повышение альфа-фетопротеина (АФП), который является важным, но неспецифическим маркером, поскольку может повышаться и при других злокачественных опухолях печени [10,11]. Гистологически гепатобластома подразделяется на 2 типа: эпителиальный и мезенхимальный. Эпителиальный тип имеет 4 подтипа: фетальный, эмбриональный, мелкоклеточный и макротрабекулярный. Наиболее распространенный эмбриональный подтип. Мелкоклеточный – отличается агрессивным клиническим течением, плохой выживаемостью и составляет 5% всех случаев гепатобластомы. Макротрабекулярный – сходен с гепатоцеллюлярной

карциномой. Для уточнения гистологического подтипа необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Большая часть впервые диагностированных злокачественных новообразований печени у детей имеют метастазы. Для оценки распространения опухоли используется система PRETEXT/POSTEXT, основанная на анатомической визуализации опухолевого процесса, уровня АФП в сыворотке крови, наличия внепеченочного распространения опухоли и отдаленных метастазов. Система PRETEXT выполняет прогностическую роль, поскольку нацелена на предположение анатомического расположения здоровых тканей печени после резекции. Шкала POSTEXT используется для оценки эффективности химиотерапии [13]. Согласно данной системы пациенты распределяются по группам риска («стандартного», «высокого», «очень высокого»). Учитывая, что прогноз при гепатобластоме находится в прямой зависимости от возраста пациента, длительности установления диагноза, стадии процесса, устойчивости организма к назначенной терапии [5,8,12], роль ранней диагностики является определяющей.

Проведен ретроспективный анализ 14 случаев гепатобластомы у детей раннего возраста, находившихся на лечении в отделении онкогематологии ДРКБ Казани в период 2008 – 2018гг. Все дети были рождены у молодых родителей от первой неосложненной беременности, в доношенный срок и имели вес при рождении 3548,31 ± 320,7гр. Отягощенная наследственность установлена у одного пациента. Период ранней адаптации протекал удовлетворительно в большинстве случаев, только 2 ребенка имели желтушный синдром в неонатальном периоде. У 6(42,86%) детей заболевание дебютировало на первом году жизни, в 50% (7) случаях – в возрасте от 1,3 до 2,4 лет, что согласуется с литературными данными о наличии двух возрастных пиков заболеваемости [4,9]. Один ребенок (7,14%) заболел в возрасте 13 лет. Основной жалобой родителей при обращении к педиатру было увеличение объема живота (57,14%), окружность которого при поступлении в стационар варьировала от 49 до 58 см. В двух случаях (14,3%) причиной обращения к врачу были боли в животе. Дети поступали в хирургическое отделение с клиникой острого живота или в гастроэнтерологическое отделение с диспептическими нарушениями. У трех детей (21,4%) заболевание выявили при плановом профилактическом осмотре, два ребенка (14,3%) обратились по поводу длительного субфебрилитета после перенесенного острого вирусного заболевания. В одном случае (7,2%) заболевание было заподозрено антенатально при плановом проведении фетометрии. При анализе анамнеза заболевания начальные симптомы у детей сопровождался симптомами интоксикации: потеря моторных навыков у детей первого года жизни и массы тела, снижение аппетита, слабость, боли в животе без определенной локализации. При этом следует отметить, что до

первичного обследования детей проходило 3 - 4 недели. Это связано с отсутствием специфических для данного заболевания жалоб и медленного развития опухолевого процесса, что согласуется с литературными данными [8,9]. У всех детей была диагностирована легкая форма анемии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявляло объемное образование, преимущественно крупных размеров, нередко многоузловое с обизвествлением и активной васкуляризацией, с ровными контурами. Чаще опухоль поражала правую долю печени. У 3-х детей опухоль была обнаружена в левой доле, в одном случае были поражены обе доли печени. При осмотре в стационаре печень выступала от края реберной дуги или в эпигастральной области на 6 – 14 см у всех детей. Консистенция ее была плотной, бугристой, нередко с нарушением контуров передней брюшной стенки. У части детей увеличение печени сочеталось с повышением уровня трансаминаз, при этом уровень билирубина сохранялся в пределах нормы. Проведение РКТ выявляло новообразование в брюшной полости объемом от 200 до 1200 см³, а размер опухоли – от 27/24/26 мм до 145/90/120 мм. У 1/3 детей (31,25%) отмечалось крайне прогрессивное течение заболевания с быстрым ростом опухоли и ранним метастазированием ее в паренхиму легких, 3 ребенка были первого года жизни, 2 – второго года. В группе пациентов второго года жизни опухоль локализовалась в левой доле, при этом размер печени доходил до уровня малого таза, а дети относились к группе «очень высокого риска». Именно эти дети имели осложненное прогрессирующее течение с рецидивом заболевания. Один из них поступил в стационар с зонами распада опухоли и имел осложнение в виде внутрибрюшного кровотечения на 4-е сутки полихимиотерапии (ПХТ) из-за разрыва опухоли, а у другого ребенка отмечались низкие значения маркера опухоли – АФП. Уровень тромбоцитов у наблюдаемых детей составлял $456 \times 10^3/\text{л}$ - $936 \times 10^3/\text{л}$, а значения АФП колебались от 12202 мЕ/мл до 607500 мЕ/мл. Для подтверждения диагноза всем пациентам была проведена биопсия новообразования с последующим гистологическим и

иммуногистохимическим исследованием. У большинства детей (11-78,6%) установлен фетально-эпителиальный подтип гепатобластомы, макротрабекулярный подтип в одном случае, мелкоклеточный подтип гепатобластомы имели 2 пациента. У 64,2% детей была установлена 3 и 4 стадия болезни по системе PRETEXT/POSTEXT, что свидетельствовало о поздней диагностике заболевания. Все дети получили полный курс ПХТ по протоколу SIOPEL-3 или SIOPEL-4. После курса ПХТ 12 пациентам была проведена резекция опухолевого очага, а двум из них – ортотопическая трансплантация печени. В 85,7% случаев после проведения оперативного удаления опухоли и последующей ПХТ исход заболевания был благоприятным, что сопровождалось нормализацией показателей АФП, улучшением томографической картины печени и длительной от 3 до 5 лет ремиссией. У двух детей первых месяцев жизни опухоль развивалась крайне агрессивно и сопровождалась тотальным поражением органа, что привело к летальному исходу на этапе ПХТ.

Таким образом, отсутствие специфических признаков заболевания в начальный период приводит к отсутствию «онкологической настороженности» участковых педиатров и определяют позднюю диагностику злокачественного новообразования печени и его агрессивное течение у детей раннего возраста. В дебюте заболевания преобладают симптомы интоксикации. Преобладание общих симптомов над местными признаками заболевания требуют анализа выявленных изменений и углубленного обследования пациентов на догоспитальном этапе. Работа в условиях объединения клиник и обмен информацией поможет улучшить диагностические возможности у таких больных. Своевременная диагностика и правильный выбор схемы химиотерапии, согласно стадии процесса и группы риска, с последующим выполнением хирургического вмешательства, определяют высокий показатель выживаемости пациентов даже при метастатической форме гепатобластомы.

Список литературы/References

1. Prunte J.R., Deike D.E., Lockart B., Gaebler-Spira D. Association of Hepatoblastoma, Prematurity and Cerebral Palsy: Case Reports, *J Pediatr Rehabil Med.*2020;13:185-188. Doi:10.3233/PRM-190662.
2. Ланцовский Ф. Детская онкология и гематология. Издательство: Лори, 2005, с. 622-629. [Lantskovsky F. Pediatric oncology and hematology. Publisher: Lori, 2005, pp. 622-629].
3. Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(5):776-9.
4. Spector L.G., Brown M.B., Wantman E., Gerard C.L., James P., Tonner J.P., Doody K., et al. Association of in Vitro Fertilization with Childhood Cancer in United States. *Jama Pediatr* 2019 Jun; 173(6):
4. Czuderna P., Otte J.B., Aronson D.C. et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era-recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). // *Eur. J. Cancer.* - 2005. – Vol. 41. – P. 1031 – 1036.
5. Hiyama E., Hishiki T., Watanabe K., Ida K., Yano M., Oue T., et. Resectability and tumor response after preoperative chemotherapy in hepatoblastoma treated by the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)-2 protocol. *J Pediatr Surg.* 2016 Sep 17. pii: S0022-3468(16)30361-X. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.038.
6. Reynolds P., Urayama K.Y., Behren J.V. Birth Characteristics and Hepatoblastoma Risk in Young Children. *Cancer.*2004;100:1070-1076. doi:10.1002/cncr.20061. [Pub Med][Cross Ref]
7. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma. *Semin. Diagn. Pathol.*2017; 34:192-200/

doi;10.1053/j.semdp2016.12.015. [Pub Med][Cross Ref]

8. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):809-12.

9. Керимов П.А. Первичные опухоли печени у детей. Диагностика и лечение. //дисс... канд. мед. наук. – М., 2004. – 114 с. [Kerimov P.A. Primary liver tumors in children. Diagnosis and treatment. // diss ... cand. honey. sciences. - M., 2004. – 114 p.

10. Thomas J., George C., Thomas P. A case Report on neonatal hepatoblastoma. *J Pediatric Disord. Neonatal Care*.2018; doi:10.18875/2638-3608.1.103 [Cross Ref]

11. Yamaguchi H., Ishii E., Hayashida Y., Hirata Y., Sakai R., Miyazaki S. Mechanism of trombocytosis in hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 1996;13:539-544. Doi:10.3109/08880019609030869. [Pub Med][Cross Ref]

12. Shi Y., Geller J.I., Ma I.T., Chavan R.S., Masand P.M., Towbin A.J., et al. Relapsed hepatoblastoma confined to the lung is effectively treated with pulmonary metastasectomy. *J Pediatr Surg.* 2016 Apr;51(4):525-9.

13. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology*. Springer Verlag, 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.

Часть III
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Толченникова Е.Н. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	2
Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТА МИНДАЛИН У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ	7
Тухтаева М.М., Сирожиддинова Х.Н., Олтибаев У.Г., Абдухалик-Заде Г.А., Набиева Ш.М., Усманова М.Ф. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ	10
Умарова С.С., Мухаммадиева Л.А., Рузметова С.У., Кулдашев С.Ф. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ	15
Уралов Ш.М., Рустамов М.Р., Халиков К.М. ИЗУЧЕНИЕ ГЛЮКОНЕОГЕННОЙ И МОЧЕВИНООБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ	18
Фейзуллаева Н.Н., Юлдашев Б.А., Муродова М.Д., Юлдашева Д.А. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ	21
Хайдарова С.Х., Жалилов А.Х., Шадиева Х.Н., Мамутова Э.С. РОЛЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	27
Хайитов У.Х., Ахмедов Ю.М., Бегнаева М.У. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЕПТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ	35
ХЧелпан Л.Л. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ ДОНБАССКОГО РЕГИОНА	37
Черезова И.Н., Габитова Н.Х., Осипова И.В. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	41
Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Лим М.В., Атаева М.С. СТУПЕНЧАТАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С АТИПИЧНОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ У ДЕТЕЙ	45
Шавази Н.М., Рустамов М. Р., Закирова Б. И Лим М.В., Атаева М.С., Мамаризаев И. К. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ТЕЧЕНИ.Е АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ	48
Шадиева Х.Н., Хайдарова С.Х., Мамутова Э.С. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ И ТРОМБОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	51
Шавази Н.Н., Халилова Д.Р. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ	56