



¹А. С. ПИЛИПЧИК, ²С. К. КЛЕЦКИЙ, ³М. Ю. БОЙКО, ¹Л. З. ШЕРЕМЕТЬЕВА,
¹Е. А. ГОШКЕВИЧ, ³И. В. ПРОЛЕСКОВСКАЯ, ⁴А. А. КУЛИКОВ, ⁴О. А. ПЕРЕСАДА

ВРОЖДЕННАЯ НЕЙРОБЛАСТОМА С МЕТАСТАЗАМИ ВО ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ И ПЛАЦЕНТУ

¹3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова, Минск, Беларусь,

²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,

³РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь,

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлен клинический случай врожденной нейробластомы с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту. Проанализированы способы пренатальной диагностики заболевания, клинические проявления во время беременности, влияние на акушерскую тактику.

Ключевые слова: врожденная нейробластома, метастазы, плацента, диагностика.

CONGENITAL NEUROBLASTOMA WITH MULTIPLE METASTASES TO INNER ORGANS AND TO PLACENTA

This is a case report of congenital neuroblastoma with multiple metastases to inner organs and to placenta. The possibilities of the disease prenatal diagnosis, its clinical manifestation during pregnancy, the impact on the obstetric tactics have been analyzed.

Key words: congenital neuroblastoma, metastasis, placenta, diagnosis.

HEALTHCARE. 2016; 6: 59—62.

CONGENITAL NEUROBLASTOMA WITH MULTIPLE METASTASES TO INNER ORGANS AND TO PLACENTA

A. S. Pilipchik, S. K. Kletskiy, M. Yu. Boyko, L. Z. Sheremetieva, E. A. Goshkevich, I. V. Proleskovskaya, A. A. Kulikov, O. A. Peresada

Нейробластома является наиболее частой злокачественной опухолью у плодов и новорожденных и составляет 30—40% от всех врожденных опухолей, частота — 1—3 случая на 100 000 детей в возрасте 0—14 лет [1, 2]. Классическая нейробластома — эмбриональная опухоль, которая возникает из клеток-предшественников нервного гребешка в симпатической нервной системе, мозговом веществе надпочечников или симпатических ганглиях, сопровождается повышенной продукцией катехоламинов и/или их метаболитов [1]. Нейробластома способна метастазировать внутриутробно [1—7]. Чаще всего отдаленные метастазы находят в печени, значительно реже в ретроперитонеальных лимфоузлах, костях, коже, пуповине и плаценте. Поражение легких и головного мозга не характерно [3]. Имеются единичные наблюдения метастазирования врожденной нейробластомы (ВН) в плаценту в сочетании с неиммунной водянкой плода и плацентомегалией [4].

Приводим собственное наблюдение ВН с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту.

Клинический случай. Пациентка, 29 лет, беременность первая. Из анамнеза: на учете по беременности с 7—8 нед. Перенесенные заболевания: кольпит в 14, 20 и 25 нед беременности (санирован); в 30 нед — анемия легкой степени, в 34 нед — ОРВИ без повышения температуры тела. Наследственный анамнез неотягощен. Обследована на инфекции, передающиеся половым путем, методом ПЦР — патогенные организмы не выявлены. Ультразвуковое исследование органов малого таза и плода в скрининговые сроки (12, 20, 34 нед) не выявило патологии со стороны плода и плаценты. В 22 нед беременности проходила стационарное лечение по поводу угрожающих преждевременных родов. В сроке гестации 36—37 нед госпитализирована в стационар в связи с многоводием. Прошла 2 курса антибактериальной терапии (триксоцеф, азитромицин) без значительной положительной динамики: многоводие сохранялось. При УЗИ в сроке беременности 37 нед 3 дня выявлены признаки отека плаценты. В том же сроке на КТГ отмечен высокий ба-

зальный ритм, ЧСС — 167 уд./мин, пограничное значение STV — 5.3. В сроке 38 нед 1 день произошла отслойка нормально расположенной плаценты, пациентка родоразрешена путем кесарева сечения в экстренном порядке. Ребенок (живая доношенная девочка массой 3390 г, длиной 51 см) родился в крайне тяжелом состоянии с тугим обвитием вокруг шеи 4 раза, оценка по шкале Апгар 3, ИВЛ на 1-й и 5-й минутах. При осмотре новорожденной отмечена отечность, значительное увеличение окружности живота. Обнаружено плотное опухолевидное образование на шее справа, отек правой ручки, грудной клетки справа, значительная гепатоспленомегалия.

На 3-и сутки проведена пункционная биопсия опухоли шеи новорожденной — по данным цитологического исследования выявлены нейробласты. В пунктате костного мозга найдены скопления атипичных клеток — вероятно нейробласты (18% от всех клеточных элементов костного мозга).

При поступлении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии состояние ребенка крайне тяжелое: ИВЛ, ССВО, ВУИ, энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, тяжелой степени, ПВК II степени, кровоизлияния ишемического генеза в лобной и затылочной области, почечно-печеночная недостаточность.

Амплификация гена MYC-N в опухоли и костном мозге не выявлена. При компьютерной томографии головного мозга и органов грудной клетки обнаружены опухоль шеи справа с распространением на средостение, отсутствие признаков интрапульмонального метастазирования. УЗИ мягких тканей шеи справа — многоузловое солидное образование размерами 50×26×36 мм с активным кровотоком. УЗИ органов брюшной полости выявило множественные очаговые изменения печени (метастазы нейробластомы), увеличение печени на 4 см, патологические объемные образования в брюшной полости и забрюшинном пространстве не обнаружены. В ходе проведенного клинического обследования выставлен диагноз: «нейробластома шеи справа с прорастанием в средостение, поражением печени и костного мозга, T3NxM1, 4-я стадия, MYC-N-отрицательная, промежуточная группа риска». Начата полихимиотерапия на фоне посиндромной терапии, антибиотико-

терапия. На фоне проводимой терапии размеры опухоли на шее и число опухолевых узлов в печени уменьшились. Несмотря на проводимую интенсивную терапию на фоне цитопенического синдрома, состояние новорожденной ухудшалось, развилась клиника септического шока, полиорганной недостаточности. На 36-е сутки произошла остановка сердечной деятельности, после безуспешных реанимационных мероприятий констатируется смерть.

Патоморфологическое исследование. Масса последа — 1300 г, котиледоны бледно-розовые, отечные. Гистологическое исследование: в фетальных сосудах ворсинчатого хориона значительное количество скоплений мелких круглых базофильных клеток со значительной ядерной атипией (рис. 1, а, цв. вклейка перед 65 стр.), диффузный отек ворсин (рис. 1, б, цв. вклейка перед 65 стр.). Иммуногистохимическое исследование: позитивное окрашивание с маркерами нейрональных опухолевых клеток синаптофизин Syn (++) и нейронспецифической энolahзой NSE (+++), Vim (–), S-100 (–), Ki 67 (40%) (рис. 1, б—г, цв. вклейка перед 65 стр.). Полученные данные подтвердили наличие множественных метастазов ВН в фетальную часть плаценты без вовлечения межворсинчатых пространств материнской ее части.

При аутопсии в мягких тканях шеи справа обнаружено опухолевидное образование темно-красного цвета размерами 4,0×3,0×1,5 см, прилежащее к шейному отделу позвоночника. Лимфоузлы шеи темно-красные, увеличены до размера мелкой фасоли. Капсула печени утолщена, тусклая, с множеством местами сливающихся белесоватых очажков диаметром до 0,7 см, толщиной до 0,2 см, на разрезе ткань печени оливково-зеленого цвета. Мелкие, аналогичного вида очаги встречаются и в толще ткани печени. Метастазы опухоли обнаружены в печени, лимфатических узлах переднего средостения, костном мозге, щитовидной железе, трахее (рис. 2, 3, цв. вклейка перед 65 стр.).

ВН может иметь весьма широкий спектр клинических проявлений [5]. Более половины случаев заболевания связаны с локализацией первичного очага в брюшной полости, значительно реже в средостении и на шее [6]. Возможность пренатальной диагностики главным образом зависит от размера опухоли, ее локализации, наличия участков кровоизлияний, каль-

цификации, других признаков, которые определяют возможность прежде всего ультразвуковой визуализации опухоли [1, 3, 7]. Нейробластома надпочечников диагностируется на УЗИ гораздо чаще других локализаций опухоли. В литературе описано всего несколько случаев пренатальной детекции первичной опухоли в области шеи. В подавляющем большинстве случаев при УЗИ в III триместре беременности опухоль имеет вид кистозного и/или солидного образования в области верхнего полюса почки, также на УЗИ могут быть обнаружены признаки водянки плода, многоводие, плацентомегалия [1, 8—10].

Следует отметить важность поиска способов пренатальной диагностики нейробластомы. Детекция опухолевого образования в III триместре может повлиять на способ родоразрешения — угроза разрыва опухоли, высокий риск дистонии плечиков (в случае шейной локализации опухоли) являются показаниями к кесареву сечению. Обнаружение опухоли во II триместре гестации дает возможность прервать беременность при желании женщины по медицинским показаниям. Пренатальная диагностика дает возможность раннего начала терапии и верификации диагноза, несмотря на отсутствие клинической симптоматики [1, 6, 7].

Дифференциальная диагностика опухолей шеи, диагностированных пренатально, сложна: кроме нейробластомы в этой области могут локализоваться лимфангиома, тератома, гемангиома, саркома, гамартома и т. д. Более 90% случаев нейробластомы сопровождаются повышением уровня катехоламинов и/или их метаболитов (VMA-HVMA), что может вызывать гипертензию у матери и быть косвенным признаком опухоли симпатической нервной системы у плода. Оценить уровень метаболитов катехоламинов можно либо в суточной моче матери, либо при исследовании амниотических вод [6].

В настоящем наблюдении у матери гипертензия не наблюдалась. Однако одновременно с появлением признаков отека плаценты вплоть до родоразрешения у плода регистрировался высокий базальный ритм сердечных сокращений, одной из вероятных причин которого мог быть повышенный уровень катехоламинов.

Внутриутробно ВН может иметь клиническую картину, сходную с гемолитической болезнью новорожденного: водянка, анемия, гепатосплено-

мегалия, желтуха, избыточная масса плаценты. В случае метастазирования опухоли при микроскопическом исследовании плаценты в фетальных капиллярах ворсинчатого хориона обнаруживаются скопления нейробластов. Диссеминированная нейробластома может вызывать внутриутробную гибель плода и в целом имеет неблагоприятный прогноз для новорожденного [1, 5, 11].

При наличии признаков неиммунной водянки плода, многоводия, плацентомегалии кроме наиболее распространенных причин данных патологических состояний следует также иметь в виду возможность развития нейробластомы у плода, как в представленном выше случае.

Стоит подчеркнуть необходимость патогистологического исследования последа, так как в описанном случае в плаценте также были найдены метастазы нейробластомы. Наличие опухолевых клеток в сосудах плаценты может быть использовано для доклинической диагностики врожденной нейробластомы; документирует диссеминацию опухолевого процесса; имеет неблагоприятный прогноз.

Кроме того, поражение фетальной части плаценты без вовлечения материнской дает основание предполагать отсутствие метастатического поражения материнского организма, то есть имеет и прогностическое значение в отношении матери.

В настоящее время в литературе не описано случаев фетоматеринского метастазирования нейробластомы. Однако следует учитывать возможность развития так называемого зеркального синдрома (Ballantyne's syndrome), который определяется как сочетание водянки плода и тяжелых отеков у матери [12]. Его развитие может быть связано с широким перечнем патологических состояний плода, в числе которых и ВН, в том числе с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту. Около 50% случаев «зеркального синдрома» сопровождаются гипертензией и протеинурией, что трактуется как презклампсия. Главное отличие этих состояний в том, что купирование симптомов зеркального синдрома возможно, если начать лечение патологии плода [12—14].

Контактная информация:

Филиппчик Анастасия Сергеевна — врач акушер-гинеколог.
3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клунова.
220030, г. Минск, ул. Ленина, 30; сл. тел. (8-017) 327-24-88.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sebire N. J., Jauniaux E. *Fetal and Placental Malignancies: Prenatal Diagnosis and Management*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33: 235—44.
2. Schwab M., Westermann F., Hero B., Berthold F. *Neuroblastoma: Biology and Molecular and Chromosomal Pathology*. *The Lancet*. 2003; 4: 472—80.
3. Hae Joung Sul, Dae young Kang. *Congenital Neuroblastoma with Multiple Metastases: A Case Report*. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18: 618—20.
4. Gupta K., Basnal A. *Congenital Neuroblastoma: An Autopsy Report*. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2012; 31: 331—5.
5. Isaacs H. Jr. *Tumors of the Fetus and Infant: An Atlas*. Springer Heidelberg New York Dordrecht London; 2013: 111—30.
6. Guzelmansur I., Aksoy H. T., Hakverdi S., et al. *Fetal Cervical Neuroblastoma: Prenatal Diagnosis*. *Hindawi Publishing Corporation Case Report in Medicine*: 2011. ID 529749. doi: 10.1155/2011/529749.
7. Granata C., Fagnani A. M., Gambini C., et al. *Features and Outcome of Neuroblastoma Detected Before Birth*. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35: 88—91.
8. Strauss L., Driscoll S. G. *Congenital Neuroblastoma Involving the Placenta*. *Pediatrics*. 1964: 23—31.
9. Isaacs H. Jr. *Fetal and Neonatal Neuroblastoma: Retrospective Review of 271 cases*. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2007; 26: 177—84.
10. Moss T. J., Kaplan L. *Association of Hydrops Fetalis with Congenital Neuroblastoma*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132: 905—6.
11. Smith C. R., Chan H. S. L., DeSa D. J. *Placental involvement in congenital neuroblastoma*. *J. Clin. Pathol.* 1981; 34: 785—9.
12. Espinoza J., Romero R., Nien J. K., et al. *A Role of Anti-angiogenic Factor Svegfr-1 in The «Mirror Syndrome» (Ballantynes syndrome)*. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2006; 19(10): 607—13.
13. Allen A. T., Dress A. F., Moore W. F. *Mirror Syndrome Resulting From Metastatic Congenital Neuroblastoma*. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007; 26: 310—2.
14. Braun T., Brauer M., Fuchs I., et al. *Mirror Syndrome: A Systematic Review of Fetal Associated Conditions, Maternal Presentation and Perinatal Outcome*. *Fetal. Diagn. Ther.* 2007; 26: 177—84.

Поступила 12.02.16.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Теплова Н. В. Трудности фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии / Н. В. Теплова, Е. О. Таратухин // Рос. кардиол. журн.— 2013.— № 6.— С. 76—79.

Трошина А. А. Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии / А. А. Трошина, Н. Г. Потешкина // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1630—1632.— Библиогр.: 9 назв.

Трухан Д. И. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие / Д. И. Трухан, С. Н. Филимонов.— М.: СпецЛит, 2016.— 319 с. (Шифр 601993).

Турна Э. Ю. Влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на циркадный ритм артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / Э. Ю. Турна, О. Н. Крючкова // Мед. новости.— 2013.— № 6.— С. 94—98.— Библиогр.: 14 назв.

Фуштей И. М. Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа под влиянием комбинированной терапии / И. М. Фуштей, Э. Ю. Гура, Е. В. Сидь // Рецепт.— 2015.— № 3.— С. 53—59.— Библиогр.: 12 назв.

Хафизова Л. Ш. Влияние на суточный профиль артериального давления комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском / Л. Ш. Хафизова, Н. З. Срождинова, Г. А. Хамидуллаева // Кардиология в Беларуси.— 2015.— № 4.— С. 139—148.— Библиогр.: 5 назв.

Чукаева И. И. Комплаентность и возможности полнотазовых комбинированных гипотензивных препаратов: обзор / И. И. Чукаева // Артериальная гипертензия.— 2012.— Т. 18, № 1.— С. 46—51.— Библиогр.: 6 назв.

Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,

главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, т. 226-21-56;

e-mail: NGololob@rsml.med.by