

Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме

Г.Б. Сагоян¹, М.Ш. Шингарова¹, Т.В. Шаманская¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Н.Н. Меркулов¹, Р.А. Моисеенко¹, Н.Г. Ускова¹, В.Ю. Рошин¹, Е.С. Терновоя¹, А.Н. Новиков², И.В. Фисюн³, Д.Ю. Качанов¹, С.Р. Варфоломеева¹
¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;
³БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4а

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Секреторная диарея (СД) вследствие повышенной продукции вазоактивного интестинального пептида (ВИП) при нейробластоме (НБ) является редким паранеопластическим синдромом (ПНС). В зависимости от сроков развития СД по отношению к диагнозу НБ выделяют первичную и вторичную гиперсекрецию ВИП. Диагностировать НБ в дебюте заболевания у ребенка с диареей в качестве основного симптома достаточно трудно, учитывая то, что диарея один из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике педиатра и характерных для острых кишечных инфекций, особенно у детей раннего возраста. Однако длительная СД у ребенка является показанием к проведению скрининга на нейрогенную опухоль. В данной статье приведено описание 2 клинических случаев ПНС при НБ в виде СД, развившейся как до момента постановки диагноза злокачественного новообразования, так и на этапе специального лечения, а также обзор литературы.

Ключевые слова: нейробластома, дети, секреторная диарея, вазоактивный интестинальный пептид, паранеопластический синдром
Для цитирования: Сагоян Г.Б., Шингарова М.Ш., Шаманская Т.В., Ахаладзе Д.Г., Меркулов Н.Н., Моисеенко Р.А., Ускова Н.Г., Рошин В.Ю., Терновоя Е.С., Новиков А.Н., Фисюн И.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):105–112.

Secretory diarrhea as paraneoplastic syndrome in neuroblastoma

G.B. Sagoyan¹, M.Sh. Shingarova¹, T.V. Shamanskaya¹, D.G. Akhaladze¹, N.N. Merkulov¹, R.A. Moiseenko¹, N.G. Uskova¹, V.Yu. Roshchin¹, E.S. Ternovaya¹, A.N. Novikov², I.V. Fisyun³, D.Yu. Kachanov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ³Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Otktyabrskaya St., Orel, 302028, Russia

Secretory diarrhea (SD) due to increased production of vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma (NB) is a rare paraneoplastic syndrome (PNS). Depending on the time of development of SD in relation to the diagnosis of NB, primary and secondary hypersecretion of VIP is distinguished. It is difficult to diagnose NB in the debut of a disease in a child with diarrhea as the main symptom, given that diarrhea is one of the most common syndromes found in pediatric practice and characteristic of acute intestinal infections, especially in young children. However, long-term SD in a child is an indication for screening for a neurogenic tumor. This article describes 2 clinical cases of PNS in patients with NB in the form of SD, which developed before the diagnosis of a malignant neoplasm, and at the stage of special treatment, as well as a review of the literature.

Key words: neuroblastoma, children, secretory diarrhea, vasoactive intestinal peptide, paraneoplastic syndrome

For citation: Sagoyan G.B., Shingarova M.Sh., Shamanskaya T.V., Akhaladze D.G., Merkulov N.N., Moiseenko R.A., Uskova N.G., Roshchin V.Yu., Ternovaya E.S., Novikov A.N., Fisyun I.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Secretory diarrhea as paraneoplastic syndrome in neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):105–112.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 М.Ш. Шингарова: врач-ординатор по специальности «педиатрия» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: meri4ka94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4607-1958>
 Т.В. Шаманская: к.м.н., ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnk@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.memick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
 Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Н.Г. Ускова: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
 В.Ю. Рошин: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Е.С. Терновая: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9226-0676>
 А.Н. Новиков: врач-детский онколог/хирург детского отделения ГБУЗ ВОКОД, e-mail: johnysoul@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5254-610X>
 И.В. Фисюн: заведующий отделением детской онкологии и гематологии НКМЦ им. З.И. Круглой, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-7846-3473
M.Sh. Shingarova: Resident doctor in the specialty "Pediatrics" Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: meri4ka94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4607-1958
T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-3767-4477
D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-1387-209X
N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0404-6420
R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9654-084X
N.G. Uskova: Pediatric Surgeon Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-9424-1646
V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-9375-7517
E.S. Ternovaya: Physician Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-9226-0676
A.N. Novikov: Pediatric Oncologist/Surgeon Children's Department of the Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, e-mail: johnysoul@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0001-5254-610X
I.V. Fisun: Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kруглая, e-mail: fisyn@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9050-7822
D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@fccho-moscow.ru; http://orcid.org/0000-0002-3704-8783, SPIN-code: 9878-5540
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Management and Translational Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6131-178

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: написание текста рукописи, подготовка списка литературы
 М.Ш. Шингарова: описание клинического случая
 Т.В. Шаманская: анализ научного материала, анализ полученных данных
 Д.Г. Ахаладзе: описание клинического случая
 Н.Н. Меркулов: описание клинического случая
 Р.А. Моисеенко: описание клинического случая
 Н.Г. Ускова: описание клинического случая
 В.Ю. Рошин: предоставление гистологических рисунков и их описание
 Е.С. Терновая: предоставление данных визуализации и их описание
 А.Н. Новиков: предоставление материалов исследования
 И.В. Фисюн: предоставление материалов исследования
 Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, анализ полученных данных
 С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: writing the text of the manuscript, preparation of a list of references
M.Sh. Shingarova: description of the clinical case
T.V. Shamanskaya: analysis of scientific material, analysis of the data obtained
D.G. Axaladze: description of the clinical case
N.N. Merkulov: description of the clinical case
R.A. Moiseenko: description of the clinical case
N.G. Uskova: description of the clinical case
V.Yu. Roshchin: providing histological drawings and their description
E.S. Ternovaya: providing visualization data and their description
A.N. Novikov: providing of research materials
I.V. Fisun: providing of research materials
D.Yu. Kachanov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained
S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, состоящая из недифференцированных нейроэктодермальных клеток, первоначально происходящих из нервного гребешка, и являющаяся наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, составляя 8–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) в возрасте 0–14 лет [1–3].

Клинические проявления при НБ гетерогенные и зависят от локализации первичной опухоли и метастазов. Ряд симптомов может быть не связан непосредственно с анатомической локализацией опухоли и обусловлен продукцией опухолью активных веществ, что объединяется термином «паранеопластические синдромы» (ПНС). Это группа синдромов со стороны различных органов и систем, обусловленных опосредованным воздействием опухолевых клеток на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма и проявляющихся в отдалении от опухоли и метастазов [4].

В данной статье представлены 2 клинических случая развития редкого ПНС при НБ у детей – секреторной диареи (СД), описаны особенности клинического течения и методы лечения.

Клинические наблюдения**Клинический случай № 1**

Девочка Т. заболела в возрасте 6 месяцев, когда возникли первые клинические симптомы в виде острой задержки мочи, выраженного беспокойства. После проведенных инструментальных обследований в объеме ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), ОБП и малого таза по месту жительства было выявлено объемное образование малого таза размерами $62 \times 59 \times 80$ мм (объем – 152 см^3), оттесняющее кпереди прямую кишку, матку и мочевого пузырь. Отмечалось повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) до $50,9 \text{ нг/мл}$ (до 3 норм).

В целях гистологической верификации была выполнена биопсия образования, по данным которой диагностирована низкодифференцированная НБ (рис. 1).

По результатам цитогенетического исследования амплификации гена *MYCN*, делеции локуса *1p*, делеции локуса *11q23* не обнаружено.

Метастатическое поражение костного мозга по данным морфологического исследования из 4 точек не выявлено.

Спустя 2 мес ребенок был консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, выполнена скинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ), по данным которой отмечалось патологическое накопление радиофармпрепарата в скуловой кости слева и гетерогенном образовании малого таза.

По данным КТ ОБП выявлено увеличение объемного образования в 2 раза ($71 \times 83 \times 101$ мм, объем – $309,5 \text{ см}^3$) (рис. 2).

Учитывая наличие метастатического поражения костной ткани, стадия заболевания была трактована как 4-я по системе оценки распространенности процесса при НБ INSS (International Neuroblastoma Staging System).

С учетом возраста, стадии заболевания и нормального статуса гена *MYCN* пациентка была стратифицирована в группу промежуточного риска и получала терапию в соответствии с протоколом NB-2004 (курс N4, далее N5, N6).

После 3-го курса у ребенка отмечалось появление жидкого стула с частотой до 5 раз в сутки, на фоне проводимой антибактериальной терапии – без выраженного положительного эффекта. После 4-го курса: диарейный синдром с отрицательной динамикой в виде увеличения кратности стула до 8 раз в сутки, по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови отмечались выраженные электролитные нарушения в виде гипокалиемии (до 2 ммоль/л) и развития метаболического ацидоза, требующие коррекции и назначения инфузионной терапии, растворов KCl 4 % и NaHCO_3 . По результатам проведенного инфекционного скрининга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен норовирус в кале, данный эпизод диареи трактован как инфекционный процесс, назначена противои инфекционная и симптоматическая терапия. В связи с выраженными потерями жидкости со стулом (за сутки около

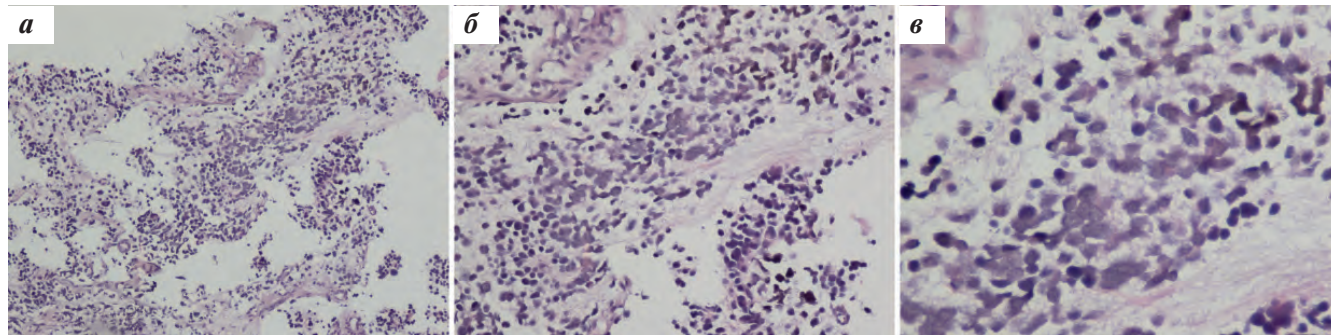


Рис. 1. Гистологическое исследование ткани. Первичная опухоль представлена скоплениями низкодифференцированных и дифференцирующихся нейробластов в окружении тонковолокнистой сети нейропиля. Строма представлена немногочисленными, тонкими фиброзными септами. Митотическая и апоптотическая активности низкие: а – первичная опухоль, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – $\times 200$; в – $\times 400$

Fig. 1. Histological examination of tissue. The primary tumor is represented by clusters of low-differentiated and differentiated neuroblasts surrounded by a fine-fibered neuropil network. The stroma is represented by few, thin fibrous septa. Mitotic and apoptotic activities are low: a – primary tumor, colored with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б – $\times 200$; в – $\times 400$

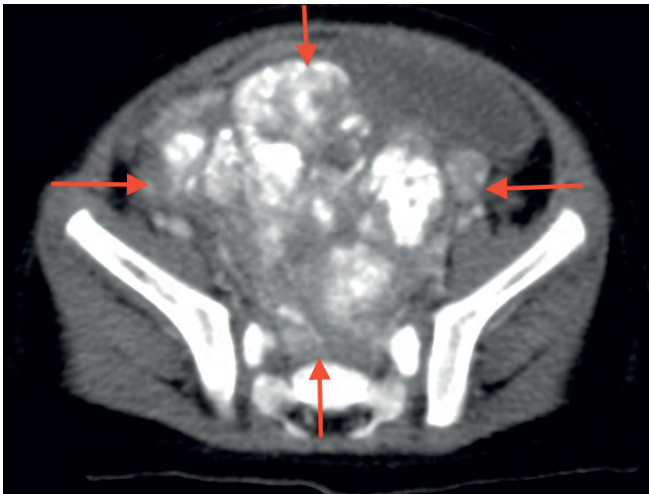


Рис. 2. КТ органов малого таза: определяется объемное образование малого таза размерами $71 \times 83 \times 101$ мм (объем – $309,5 \text{ см}^3$). Структура опухоли неоднородная за счет кальцинатов, активно неравномерно накапливающая контрастный препарат. Образование оттесняет кпереди прямую кишку, матку и мочевой пузырь; мочевой пузырь распластан по задней поверхности передней брюшной стенки

Fig. 2. CT scan of the pelvic organs: the formation of a small pelvis is determined by dimensions of $71 \times 83 \times 101$ mm (volume – 309.5 cm^3). The structure of the tumor is heterogeneous due to calcifications, actively unevenly accumulating a contrast agent. Education pushes back the anterior rectum, uterus and bladder; the bladder is spread over the posterior surface of the anterior abdominal wall

600 мл), электролитными нарушениями, планируемое оперативное вмешательство в целях удаления опухоли было отложено. Следует отметить, что, учитывая хорошее самочувствие ребенка, отсутствие лихорадки и потери веса, было принято решение о продолжении полихимиотерапии (ПХТ) с последующей оценкой динамики заболевания.

После 5-го курса (по схеме N6) на фоне проводимой терапии эффекта не отмечено, напротив, отмечалось нарастание кратности стула до 10 раз в сутки, развитие перианального дерматита, сохранялись выраженные электролитные нарушения. Учитывая сохранение норовируса по данным ПЦР, была продолжена противомикробная, симптоматическая и инфузионная терапия.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, после 6-го курса (по схеме N5) отмечалась прогрессия диарейного синдрома в виде увеличения частоты стула до 14 раз в сутки, с сохранением перианального дерматита, выраженной гипокалиемией, гипонатриемией, метаболическим ацидозом, требующих проведения инфузионной терапии и ежедневной коррекции водно-электролитных нарушений. В целях коррекции гипокалиемии ребенку проводилась дотация растворов 4 % KCl и NaHCO_3 . В связи с отрицательными результатами ПЦР кала на вирусы выполнена колоноскопия с поэтажной биопсией слизистой толстой кишки, по результатам гистологического заключения выявлен неактивный колит. Учитывая отсутствие положительной динамики диарейного синдрома, а также выраженные потери жидкости и тенденцию к снижению массы тела, назначено парентеральное питание. Проводилась противовоспалительная терапия месалазином – без эффекта. По результатам контрольного обследования после

6 курсов ПХТ по данным КТ ОБП в динамике отмечалось уменьшение объемного образования малого таза на 45,1 % ($64 \times 63 \times 81$ мм, объем – 170 см^3) (рис. 3), привлекала внимание неоднородность структуры образования за счет увеличения в размерах кальцинатов – феномен «дозревания» опухоли.

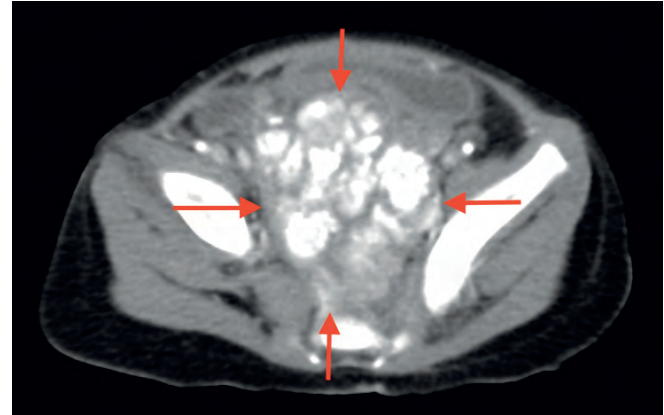


Рис. 3. КТ органов малого таза после 6 курсов ПХТ: на КТ-изображении отмечается положительная динамика в виде уменьшения объемного образования малого таза с $71 \times 83 \times 101$ (объем – $309,5 \text{ см}^3$) до $64 \times 63 \times 81$ мм (объем – 170 см^3)

Fig. 3. CT scan of the pelvic organs after 6 courses of polychemotherapy: the CT scan shows positive dynamics in the form of a decrease in the pelvic volume from $71 \times 83 \times 101$ (volume – 309.5 cm^3) to $64 \times 63 \times 81$ mm (volume – 170 cm^3)

Учитывая исключение инфекционного генеза диареи, органической патологии желудочно-кишечного тракта, было заподозрено развитие ПНС с повышенной секрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), проведено хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, удаление образования малого таза. По результатам гистологического исследования определялась ганглионейробластома (рис. 4), был зарегистрирован терапевтический патоморфоз II степени. Необходимо отметить, что диарейный синдром был купирован на 1-е сутки после оперативного вмешательства, по результатам КЩС ребенок был компенсирован и в дальнейшей коррекции не нуждался.

Таким образом, несмотря на отсутствие возможности определения уровня ВИП, длительно текущая профузная диарея у ребенка с НБ была расценена как ПНС, с купированием симптомов после радикального удаления опухоли. В последующем продолжено проведение программной терапии. На этапе метронормальной терапии девочка была выписана в стационар по месту жительства для продолжения лечения. В настоящее время ребенок в стабильном соматическом статусе находится на этапе проведения дифференцированной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (13-цис-РК). Длительность наблюдения после выполнения хирургического вмешательства составила 9 мес. Эпизодов СД больше не наблюдалось.

Клинический случай № 2

Девочка А., заболела в возрасте 17 месяцев, когда родители заметили увеличение размеров живота, выраженное вздутие и частый жидкий стул до 5 раз

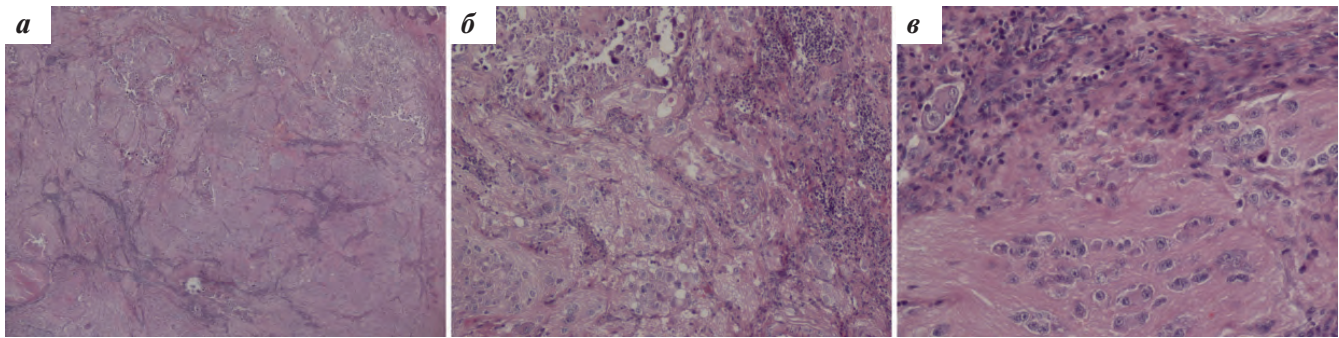


Рис. 4. Гистологическое исследование образца ткани. После ПХТ в опухоли прослеживается большое количество Шванновской стромы. Клеточный состав представлен в основном дифференцирующимися нейробластами с появлением ганглиозных клеток. Помимо этого просматриваются очаги лимфоцитарной инфильтрации: а — опухоль после ПХТ, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

Fig. 4. Histological examination of the tissue sample. After polychemotherapy a large number of Schwann's stroma is traced in the tumor. The cellular composition is represented mainly by differentiating neuroblasts with the appearance of ganglion cells. In addition, there are foci of lymphocytic infiltration: а — a tumor after polychemotherapy, colored with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

в сутки. Была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), выявлена очаговая атрофия ворсин, абсцедирование слизистой двенадцатиперстной кишки, заподозрена целиакия. Длительная, некупируемая симптоматическими средствами, диарея привела к развитию электролитных нарушений в виде гипокалиемии (минимально до 2,5 ммоль/л), что требовало госпитализации пациентки и проведения заместительной терапии препаратами калия. Ввиду сохраняющейся клиники диарейного синдрома с электролитными нарушениями ребенку в возрасте 20 месяцев (через 5 мес от начала первой клинической симптоматики) по месту жительства выполнено КТ ОБП, по результатам которого выявлено объемное образование правого надпочечника размерами 52 \times 42 \times 62 мм (объем — 70 см³) (рис. 5), метастатическое поражение аортокавальных лимфатических узлов, гепатомегалия.

По данным лабораторных методов исследования отмечалось умеренное повышение уровня НСЕ до 20,5 нг/мл (норма — до 17 нг/мл).

Метастатическое поражение костного мозга по данным морфологического исследования из 2 точек не выявлено.

Учитывая выраженную диарею, электролитные нарушения по результатам КЩС, был заподозрен синдром Вернера—Моррисона (НБ?), проводилась коррекция электролитных нарушений, пациентка получала парентеральное питание, антисекреторную и симптоматическую терапию — без выраженного эффекта.

В возрасте 22 месяцев ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения оперативного вмешательства.

При осмотре состояние больной страдало за счет гипотрофии (масса тела — 10 кг, перцентиль — 3), выраженного вздутия живота, диарейного синдрома с кратностью стула до 7 раз в сутки.

По результатам комплексного обследования (ПЦР, иммуноферментный анализ, бактериологические посевы кала) данных за инфекционную природу диареи не получено.

Выполнена ФЭГДС, по данным которой выявлен гастродуоденит, проведена биопсия двенадцатиперстной кишки, гистологической картины, подтверждающей наличие целиакии, не обнаружено.

По данным лабораторного обследования выявлено повышение уровня метаболитов катехоламинов мочи — ванилилминдальной кислоты до 2,5 нормы (48,28 наномоль/микромоль креатинина) и гомованилиновой кислоты до 6,5 нормы (168,69 наномоль/микромоль креатинина), увеличение НСЕ до 46,19 нг/мл (более 2,5 нормы), по результатам КЩС отмечались выраженная гипокалиемия (2 ммоль/л) и метаболический ацидоз.

Выполнена КТ ОБП, отмечено увеличение мягкотканного образования в проекции правого надпочечника на 21 % (55 \times 46 \times 65 мм, объем — 85 см³) по сравнению с инициальным (рис. 6). В связи с отсутствием возможности проведения в момент госпитализации сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ как альтернативный диагностический метод была выполнена позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по результатам которой выявлен очаг метаболической активности в образовании правого надпочечника, SUV_{max} (Standardized Uptake Value — стандартизированный уровень захвата) — 4,3. Ребенок получал противоинфекционную, антисекреторную терапию октреотидом, интенсивную инфузионную терапию с коррекцией электролитных нарушений, заместительную терапию компонентами крови, а также, учитывая гипотрофию ребенка, наличие выраженных потерь жидкости со стулом, было назначено частичное парентеральное питание. Несмотря на проводимое комплексное лечение, сохранялась выраженная диарея, отмечалась отрицательная динамика состояния пациентки. В связи с нарастанием отеочного синдрома, развитием тахикардии, тахипноэ, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На фоне проводимого в ОРИТ лечения состояние пациентки оставалось тяжелым, сохранялись частый жидкий стул, выраженные электролитные нарушения, требующие коррекции заместительной терапией.

Учитывая наличие объемного образования правого надпочечника, повышение уровня метаболитов катехоламинов мочи, НСЕ, а также сохраняющийся диарейный синдром, данное состояние расценено как

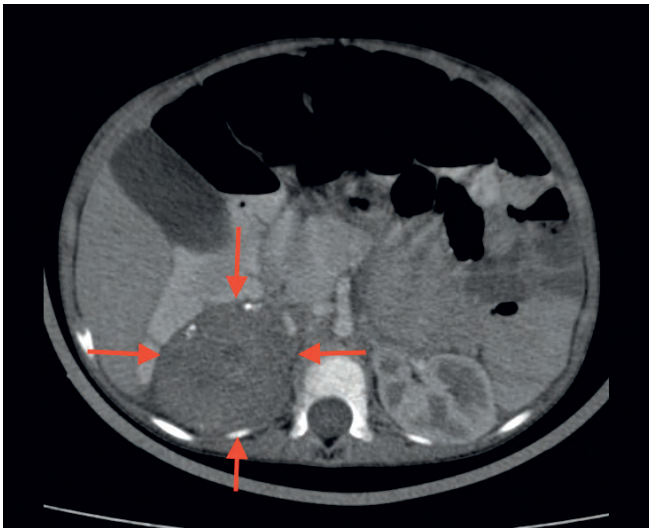


Рис. 5. КТ ОБП в возрасте 20 месяцев: в проекции правого надпочечника определяется мягкотканное образование, размерами $52 \times 42 \times 62$ мм (объем – 70 см^3). Структура образования неоднородная за счет кальцинатов и гиподенсивных участков, в динамике не изменилась, после проведения контрастирования отмечается умеренное накопление контрастного препарата

Fig. 5. CT scan of the abdominal cavity at the age of 20 months: in the projection of the right adrenal is determined by a soft tissue formation, with dimensions $52 \times 42 \times 62$ mm (volume – 70 cm^3). The structure of formation is heterogeneous due to calcifications and hypodense sites, has not changed in dynamics, after contrasting there is a moderate accumulation of the contrast drug

развитие ПНС с повышенной секрецией ВИП, выполнено хирургическое лечение в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии справа. На 2-е сутки после оперативного вмешательства отмечались купирование СД, нормализация показателей КЩС. По результатам гистологического исследования выявлена низкодифференцированная НБ, по данным цитогенетического исследования – амплификации гена *MYCN*, делеций локусов *1p* и *11q23* не обнаружено.

Учитывая наличие локализованной опухоли, удаленной полностью, установлена 1-я стадия по *INSS*. В рамках протокола *NB-2004*, в связи с отсутствием неблагоприятных цитогенетических маркеров, ребенок был стратифицирован в группу наблюдения, показания для проведения химиотерапии отсутствовали.

Учитывая нормализацию общего состояния, купирование диарейного синдрома, нормализацию уровня метаболитов катехоламинов мочи, ребенок выписан из стационара, рекомендовано динамическое наблюдение пациента по месту жительства.

Обсуждение

ПНС в практике детского онколога встречаются значительно реже, чем у взрослых пациентов и, как правило, ассоциированы с определенными видами ЗНО.

Одним из ЗНО детского возраста, при котором ПНС встречаются относительно часто, является НБ. ПНС при НБ включают синдром опсоклонус-миоклонус [5], СД, артериальную гипертензию, редко гипоталамическую дисфункцию [6].

Диагностировать НБ в дебюте заболевания с диареей в качестве основного симптома достаточно

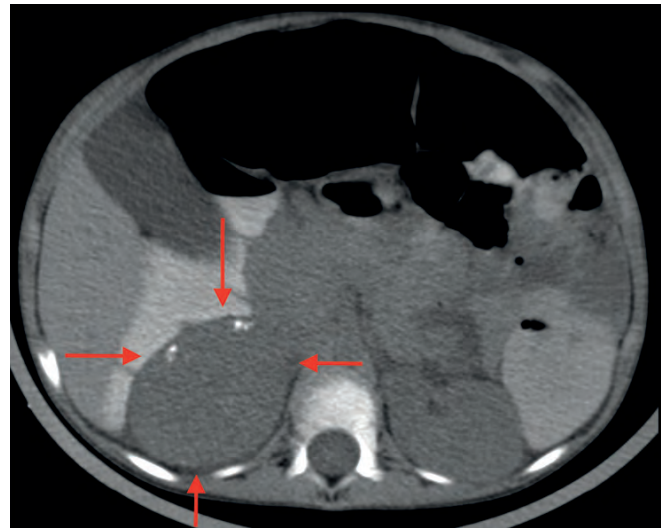


Рис. 6. КТ ОБП в возрасте 22 месяцев: в проекции правого надпочечника отмечается увеличение мягкотканного образования на 21 % ($55 \times 46 \times 65$ мм, объем – 85 см^3). Структура образования неоднородная за счет кальцинатов и гиподенсивных участков, в динамике не изменилась, после проведения контрастирования отмечается умеренное накопление контрастного препарата

Fig. 6. CT scan of the abdominal cavity at the age of 22 months: in the projection of the right adrenal gland there is an increase in soft tissue formation by 21 % ($55 \times 46 \times 65$ mm, volume – 85 cm^3). The structure of formation is heterogeneous due to calcifications and hypodense sites, has not changed in dynamics, after contrasting there is a moderate accumulation of the contrast drug

трудно, что обусловлено как большим числом причин, приводящих к диарейному синдрому в детском возрасте, так и относительной редкостью данного феномена у пациентов с нейрогенными опухолями (частота встречаемости составляет около 1 %) [7]. СД при НБ связана с выделением большого количества нейропептидного гормона из семейства секретина – ВИП, обладающего выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов, сфинктеры. Кроме того, ВИП увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию и секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, вызывает СД, характеризующуюся водянистым, многократным, большого объема ($800\text{--}1000$ мл и более) стулом, обезвоживанием, гипокалиемией и ахлоргидрией [8].

Впервые СД и гипокалиемия у взрослых пациентов с опухолью поджелудочной железы была описана в 1958 г. Д. Вернером и А. Моррисоном [9]. В 1959 г. М. Green опубликовал описание 3 случаев хронической диареи у пациентов с ганглионейромой [10].

ВИП может выделяться в повышенных количествах из пептидергических нервных окончаний в некоторых случаях опухолей нейрогенной природы, что клинически протекает с синдромом СД и требует дифференциации с панкреатическим синдромом Вернера–Моррисона [8].

ВИП впервые выделен в 1970 г. из тонкой кишки свиньи, имеет широкий спектр биологической активности от регуляции поведенческих реакций до циркулирующего гормона: сильное вазодилаторное

и гипотензивное действие. ВИП состоит из 28 аминокислот, основная часть этого регуляторного пептида выделяется пептидергическими нервными окончаниями нервных ганглиев и сплетений (субмукозного – Мейсснеровского, и мышечного – Ауэрбаховского) пищеварительного тракта (преимущественно – в зоне толстой кишки) [8, 11].

Следует отметить, что функция ВИП не ограничивается перечисленными выше. Так, ВИП при НБ участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки нейробластов [12]. Определяемые концентрации ВИП в сыворотке крови пациентов с НБ значительно выше, чем у пациентов с другими видами ЗНО [13], тем не менее, по-видимому, в большинстве случаев данные концентрации не превышают пороговых значений (100 пмоль/л), необходимых для развития СД [14].

В зарубежной литературе представлено описание как отдельных клинических случаев развития СД, так и небольшой серии клинических наблюдений [7].

Наиболее крупное исследование, посвященное данной тематике, было опубликовано Французским обществом по изучению ЗНО у детей на основании ретроспективного анализа 22 пациентов за период с 1988 по 2007 г. Исследователи выделили первичную и вторичную формы СД при НБ [7].

Под первичной СД понимают диарею, предшествующую постановке диагноза НБ, под вторичной – развитие СД у ребенка с установленным диагнозом НБ на этапе проведения ПХТ.

Для первичной СД характерны опухоли, относящиеся к группе низкого и промежуточного риска, низкая частота встречаемости метастатических форм заболевания, амплификация гена *MUCN* отмечается редко. Гистологически выявляются опухоли с признаками дифференцировки. Медиана от дебюта диареи до постановки диагноза НБ составляет 5 мес (максимально – до 12 мес) [7]. Прогноз для пациентов с НБ с первичной СД оценивается как благоприятный [7].

Вторичная СД отмечается на фоне проведения ПХТ или терапии 13-цис-РК в группе пациентов промежуточного и высокого риска. Гистологическое исследование в дебюте заболевания чаще показывает низкодифференцированный подтип НБ [7]. В основе развития вторичной СД лежит дифференцировка опухолевых клеток на фоне проводимого специфического лечения, сопровождающаяся повышением экспрессии опухолевыми клетками ВИП. Следует отметить, что первоначальная гипотеза о формировании диарейного синдрома в результате выброса большого количества ВИП после инициации ПХТ не подтвердилась, поскольку в ряде случаев диарея развивается гораздо позднее по ходу лечения. В исследовании французских авторов, куда были включены 6 пациентов с вторичной диареей, в 4 случаях нарушение стула было отмечено в течение первого месяца от начала терапии, однако в 2 других наблюдениях – через 5 и 9 мес. У последнего пациента ПНС сформировался на фоне дифференцировочной терапии 13-цис-РК. У больных, которым

проводилось гистологическое исследование в дебюте заболевания и после выполнения отсроченного оперативного вмешательства, признаки дифференцировки опухоли наблюдались в 3 из 4 случаев.

У описанных нами пациенток было отмечено развитие как вторичной (случай № 1), так и первичной (случай № 2) СД. В 1-м случае формирование диарейного синдрома наблюдалось у ребенка, стратифицированного в группу промежуточного риска. Тяжесть диареи нарастала по мере проведения ПХТ и, по-видимому, коррелировала с увеличением дифференцировки опухолевых клеток, что подтвердилось результатами гистологического исследования ткани опухоли после отсроченного хирургического вмешательства. Во 2-м случае нарушение стула рассматривалось как первичная СД, при этом для постановки корректного диагноза потребовалось 5 мес.

Клиническая картина у пациентов с гиперпродукцией ВИП характеризуется развитием выраженного метеоризма, присоединением водянистой диареи, развитием лабораторных изменений (гипокалиемия, метаболический ацидоз, гипонатриемия – в порядке убывания частоты встречаемости), увеличением размеров живота, потерей массы тела.

Диагноз СД, обусловленной гиперпродукцией ВИП, может быть у пациента с установленным диагнозом НБ и выраженной СД, предшествовавшей диагнозу НБ, при исключении других функциональных и инфекционных причин диареи.

Наибольшие трудности, как в описанном нами случае № 1, представляет диагностика вторичной гиперсекреции ВИП. Однако в данном наблюдении исключение других причин диареи должно наводить на мысль о паранеопластической природе процесса.

В литературе описаны методики оценки уровня ВИП в сыворотке крови, а также проведение иммуногистохимического исследования на ткани опухоли с использованием моноклональных антител к ВИП, что позволяет подтвердить диагноз [7, 13]. В нашем случае данные методики были недоступны, в связи с чем диагноз был установлен на основании клинических данных.

Симптоматическая терапия и применение соматостатина не оказывают выраженного терапевтического эффекта. Терапия соматостатином при СД у детей с НБ продемонстрировала низкую эффективность [7, 14] в отличие от ВИП-секретирующих опухолей у взрослых, у которых показано значительное уменьшение проявлений СД и возможность уменьшения размеров опухоли при его применении [15]. Одним из объяснений данного феномена являются чрезвычайно высокие значения ВИП в сыворотке крови у детей с НБ и СД, которые даже при их некотором снижении на фоне терапии соматостатином не приводят к снижению концентраций ВИП ниже пороговых для формирования диарейного синдрома [14]. Попытка применения октреотида, синтетического аналога соматостатина, в описанном нами случае № 2 также не привела к значимому улучшению со стороны диарейного синдрома.

Основным методом лечения СД при НБ является хирургическое вмешательство [7]. В описанных нами 2 клинических случаях выполненное хирургическое вмешательство привело к молниеносному купированию диарейного синдрома. Наиболее сложную для лечения группу представляют пациенты с местно-распространенными формами заболевания, у которых отмечаются факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDRF). В случае наличия IDRF рекомендуется проведение циторедуктивной операции, поскольку уменьшение массы опухоли может привести к снижению уровня ВИП в сыворотке крови и купированию диарейного синдрома [16].

Кроме этого, в литературе отмечаются единичные сообщения о положительном влиянии на выраженность диарейного синдрома глюкокортикостероидов [16].

Следует отметить, что прогноз в группе пациентов с СД и НБ в целом благоприятный [7]. Общая выживаемость в группе из 22 больных с указанным син-

дромом превышала 80 % и была закономерно выше у пациентов с первичным синдромом.

Выводы

Представленные клинические случаи демонстрируют достаточно редкий ПНС при НБ, проявляющийся СД, выраженными электролитными нарушениями, диагностированный в дебюте заболевания и на этапе проведения ПХТ.

Длительная СД у ребенка раннего возраста является показанием к проведению скрининга на нейрогенную опухоль.

Развитие СД на фоне терапии НБ требует исключения гиперсекреции ВИП.

Учитывая отсутствие эффекта от антисекреторной терапии у детей с НБ и описанным выше ПНС, единственным куративным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. В случае наличия хирургических IDRF должна быть предпринята попытка выполнения циторедуктивной операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L. Jr, Bunin G.R., eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Геворков А.Р. Паранеопластические синдромы. В кн.: *Онкология: национальное руководство*. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 547–570. [Gevorkov A.R. Paraneoplastic syndromes. In: *Oncology: National guidelines*. Edited by V.I. Chissov, M.I. Davydov. M.: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 547–570. (In Russ.)].
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсклонус-миклонус и нейробластома (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;1(1):62–9. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Malevich O.B., Varfolomeeva S.R. Opsoclonus-mycloclonus syndrome and neuroblastoma (a review of literature). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2014;1(1):62–9. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69. (In Russ.)].
- Qureshi S.S., Bhagat M., Anam J., Vora T. Aggressive cervical neuroblastoma with a rare paraneoplastic syndrome: A therapeutic dilemma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2016;21(4):181–3. doi: 10.4103/0971-9261.186548.
- Bourdeaut F., de Carli E., Timsit S., Coze C., Chastagner P., Sarnacki S., Delattre O., Peuchmaur M., Rubie H., Michon J.; Neuroblastoma Committee of the Société Française des Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent. VIP Hypersecretion as Primary or Secondary Syndrome in Neuroblastoma: A Retrospective Study by the Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):585–90. doi: 10.1002/pbc.21912.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E., Ramakrishna B.S., Goh K., Thomson A., Khan A.G., Krabshuis J., LeMair A. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2012. [Electronic resource]: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf> (appeal date 20.09.2018).
- Verner J.V., Morrison A.B. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhoea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:374–80. PMID: 13571250.
- Green M., Cooke R.E., Lattanzi W. Occurrence of chronic diarrhea in three patients with ganglioneuromas. *Pediatrics* 1959;23(5):951–5. PMID: 13645132.
- Balemba O.B., Grondahl M.L., Mbassa G.K., Semuguruka W.D., Hay-Smith A., Skadhauge E., Dantzer V. The organization of the enteric nervous system in the submucous and mucous layers of the small intestine of the pig studied by VIP and neurofilament protein immunohistochemistry. *J Anat* 1998;192(Pt 2):257–67. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19220257.x.
- Pincus D.W., DiCicco-Bloom E.M., Black I.B. Vasoactive intestinal peptide regulates mitosis, differentiation and survival of cultured sympathetic neuroblasts. *Nature* 1990;343(6258):564–7. doi: 10.1038/343564a0.
- Tiedemann K., Long R.G., Pritchard J., Bloom S.R. Plasma vasoactive intestinal polypeptide and other regulatory peptides in children with neurogenic tumours. *Eur J Pediatr* 1981;137(2):147–50. PMID: 7308225.
- Tiedemann K., Pritchard J., Long R., Bloom S.R. Intractable diarrhea in a patient with vasoactive intestinal peptide-secreting neuroblastoma. Attempted control by somatostatin. *Eur J Pediatr* 1981;137(2):217–9. PMID: 6118274.
- Adam N., Lim S.S., Ananda V., Chan S.P. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J* 2010;51(7):e129–32. PMID: 20730389.
- Kabalan P., Gifford A.J., Ziegler D.S. Unresectable VIP-secreting neuroblastoma: Efficacy of debulking and steroids for symptom control. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27358. doi: 10.1002/pbc.27358.