

Ассоциация врожденных пороков сердца и нейробластомы у детей

Т.В. Шаманская, М.М. Бургол, Д.Ю. Качанов, Н.А. Рыбалко, Л.Л. Панкратьева, А.Б. Сугак, Е.В. Феоктистова, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, врач-онколог отделения клинической онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

В работе представлен анализ ассоциации наиболее часто встречающейся экстракраниальной солидной опухоли детского возраста – нейробластомы (НБ) и врожденных пороков сердца (ВПС), основанный на собственных и литературных данных. Анализ проведен на основании данных анамнеза и оценки эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) пациентов с установленным диагнозом «НБ», получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. У 11 пациентов из 457 больных с НБ выявлен ВПС, наиболее частым из которых был дефект межжелудочковой перегородки. В статье рассмотрены эпидемиологические данные указанной когорты больных. Представлены детальное описание двух клинических случаев сочетания ВПС и локальной и метастатической формы НБ и обзор литературы, посвященной данной тематике. У пациентов с НБ был выявлен ВПС в 2,4% случаев. Все пациенты с НБ нуждаются в кардиологическом обследовании, включающем ЭХО-КГ.

Ключевые слова: нейробластома, дети, врожденные пороки сердца, PHOX2B

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 28–35.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-28-35

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya, MD, scientific secretary, Institute of oncology, radiology and nuclear medicine, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: shamanskay.tatyana@gmail.com

Association between congenital heart disease and neuroblastoma in children

T.V. Shamanskaya, M.M. Burgol, D.Yu. Kachanov, N.A. Rybalko, L.L. Pankratieva, A.B. Sugak, E.V. Feoktistova, S.R. Varfolomeeva

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

We have analyzed the association between the most common extracranial solid tumor of childhood neuroblastoma (NB) and congenital heart disease (CHD) based on our own data and literature review. The analyses was carried out based on medical history and echocardiography data of NB patients, who received medical treatment in Dmitriy Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 11 out of 457 patients with NB had CHD, the most common diagnosis was ventricular septal defect. The epidemiologic data of the cohort of patients with CHD and NB was presented. The article contains detailed description of two patients with CHD and localized and metastatic NB. The comprehensive analysis of the existing literature was done. In conclusion, CHD was observed in 2,4% cases. All patients with NB are required cardiologic assessment including echocardiography.

Key words: neuroblastoma, children, congenital heart disease, PHOX2B

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 28–35.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-28-35

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, которая развивается в процессе эмбриогенеза из клеток нервного гребня [1]. НБ рассматривается как эмбриональная опухоль, для которой характерен пик заболеваемости, приходящийся на первый год жизни. Как и при других эмбриональных солидных опухолях, при НБ показана ассоциация с врожденными пороками развития (ВПР) [2]. Учитывая то что клетки нервного гребня участвуют в формировании сердца, в международной литературе на протяжении нескольких десятилетий обсуждается вопрос о возможной ассоциации НБ и ВПС, при этом частота выявления ВПС варьирует от 0 до 20% [3, 4]. Дополнительный импульс к изучению данного вопроса по-

лучен в апреле 2018 года после доклада J.M. Schraw на ежегодной конференции Американской ассоциации по исследованию рака (*American Association for Cancer Research*). Были представлены данные об ассоциации некоторых нехромосомных пороков развития и злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, полученные при анализе регистров детей с 60 нехромосомными пороками развития и 31 видом ЗНО за 21-летний период [5]. Данное исследование показало, что у пациентов с нехромосомными пороками развития риск развития ЗНО выше. Кроме того, выявлена четкая взаимосвязь некоторых ВПС и НБ. Полученные данные требуют дополнительного подтверждения на других когортах пациентов с НБ, что позволит сформировать рекомендации по скринингу

солидных опухолей у детей с определенными пороками развития и своевременной детекции ВПР у пациентов с установленным диагнозом ЗНО.

Создание в 2012 году в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) научно-клинической группы по изучению НБ у детей, а также внедрение стандартизованного протокола обследования пациентов с подозрением на нейрогенную опухоль, в рамках которого всем больным выполняется ЭХО-КГ, позволило проспективно проанализировать большую группу пациентов с нейрогенными опухолями и изучить частоту встречаемости ВПС.

Целью нашего исследования было изучение частоты встречаемости и характера ВПС у пациентов с НБ, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 457 пациентов с диагнозом «опухоль симпатической нервной системы» – НБ, ганглионейробластомой (ГНБ), ганглионейромой (ГН) за период с 01.01.2012 по 01.07.2017 (55 мес.), получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Сбор анамнеза проводили согласно представленным выписным эпикризам. Диагноз «НБ» устанавливали на основании международных критериив постановки диагноза [6]. Стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись согласно критериям протокола NB-2004, разработанного немецкой группой по лечению НБ [7].

Всем пациентам выполнялось диагностическое обследование для оценки распространения первичной опухоли и метастазов согласно критериям протокола.

При госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева всех больных обследовали с целью оценки функции сердечно-сосудистой системы – выполняли электрокардиограмму (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭХО-КГ), причем ЭХО-КГ проводили как на этапе инициальной диагностики НБ, так и перед введением кардиотоксичных препаратов (доксорубицин) в рамках протокола NB-2004 и в дальнейшем в ходе динамического наблюдения. Для пациентов с НБ и ВПС проводили сбор демографической и клинической информации: пол, возраст, локализация первичной опухоли, стадия опухолевого процесса по системе оценки распространенности процесса при НБ (*International Neuroblastoma Staging System – INSS*), молекулярно-генетический профиль опухоли, характеристика ВПС, сроки выявления ВПС по отношению к диагностике НБ, клиническая симптоматика ВПС.

ВПС были распределены согласно классификации, представленной ниже [8].

1. Стенотические или обструктивные пороки левого сердца на различных уровнях:

- аортальный стеноз (*Aortic stenosis*) на различных уровнях (подклапанный, клапанный, надклапанный) (*valvular, supravalvular, subvalvular*);
- коарктация аорты и ее крайняя форма – прерывание дуги аорты (*Coarctation of the Aorta – CoA; Interrupted Aortic Arch – IAA*);
- синдром гипоплазии левого сердца (*Hypoplastic Left Heart Syndrome – HLHS*);
- врожденный митральный стеноз (*Mitral Stenosis*) и его крайняя форма – митральная атрезия (*Mitral Atresia*);
- синдром Шона (*Shone Syndrome*): проявление совокупности обструкций левого сердца (митральный стеноз, аортальный стеноз, коарктация аорты);
- стенозы легочных вен (*Pulmonary venous stenosis – PV stenosis*).

2. Стенотические или обструктивные пороки правого сердца:

- стеноз легочной артерии (ЛА) (*Pulmonary Stenosis*) на различных уровнях; крайняя степень выраженности порока – атрезия ЛА с интактной межжелудочковой перегородкой (ИМЖП) (*Pulmonary Atresia Intact Ventricular Septum – PA-IVS*);
- гипоплазия правого желудочка с гипоплазией или атрезией триkuspidального клапана (*SV, Tricuspid atresia*);
- тетрада Фалло с выраженной гипоплазией или атрезией ЛА (*Tetralogy of Fallot – TOF PA*).

3. Шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка:

- дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) изолированный (ASD) или в сочетании с частичным аномальным дренажем легочных вен (*Partial Anomalous Pulmonary Venous Return – PAPVR*) (как правило, не приводит к неотложным состояниям);
- тотальный аномальный дренаж легочных вен (*Total Anomalous Pulmonary Venous Return – TAPVR*).

4. Шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка:

- дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (*Ventricular Septal Defect – VSD*);
- открытый артериальный проток (*Patent Ductus Arteriosus – PDA*);
- дефект аортолегочной перегородки (*Aortopulmonary Window – AP Window*);
- атриовентрикулярный канал (*AtrioVentricular Canal Defect – AVC*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 11 (2,4%) из 457 больных с установленным диагнозом НБ был выявлен ВПС. Общая характеристика пациентов с НБ и ВПС представлена в таблице 1. Преобладали лица мужского пола, соотношение мальчики:девочки – 2,7:1. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза «НБ» – 19,4 мес. (разброс – 1,7–80,0 мес.). В 6 (54,6%) из 11 случаев образование было локализовано в области надпочечника; в 4 (36,4%) – забрюшинно внеорганно; в 1 (9,0%) случае – в области малого таза. Распределение стадий заболевания: у 5 (45,7%) пациентов установлена 1-я стадия; у 2 (18,1%) – 2-я стадия; у 2 (18,1%) – 3-я и у 2 (18,1%) – 4-я стадия.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с нейробластомой и врожденными пороками сердца

Показатель	n = 11	100%
Распределение по полу (м : д)	2,7 : 1	
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ (разброс), мес.	19,4 (1,7–80)	
Локализация первичной опухоли	надпочечник	6
	забрюшинно внеорганно	4
	малый таз	1
Стадия заболевания	1-я	5
	2-я	2
	3-я	2
	4-я	2
Статус гена MYCN6	наличие амплификации	2
	Gain	1
	отсутствие амплификации	8
	анализ не проводился	0
Группа риска в рамках протокола NB-2004	группа наблюдения	7
	группа промежуточного риска	1
	группа высокого риска	3
Полихимиотерапия с включением антрациклинов	проводили	4
	не проводили	7

В группу наблюдения в рамках протокола NB-2004 были стратифицированы 7 (63,7%) из 11 пациентов; в группу высокого риска – 3 (27,3%); в группу промежуточного риска – 1 (9,0%). У 5 (45,5%) пациентов отмечены клинические жалобы в дебюте заболевания, не связанные с ВПС. У 6 (54,5%) пациентов опухоль выявлена при проведении планового УЗИ органов брюшной полости, в том числе у одного больного – перед оперативным вмешательством по поводу ВПС.

Клинику неврологического паранеопластического синдрома – синдрома опсоклонус-миоклонус – имели 2 (18,1%) из 11 больных: у одного из них заболевание дебютировало с неврологической симптоматики, у другого клиника появилась через 6 мес. от момента постановки диагноза «НБ». У 2 (18,1%) пациентов был установлен генетический синдром – синдром Сотоса и синдром делеции 11q21.1. В 2 (18,1%) случаях выявлены дополнительные пороки развития (у одного больного – полидактилия, у другой больной – дисплазия ребер и позвонков).

При анализе сроков выявления ВПС показано, что у 7 (63,6%) из 11 пациентов диагноз ВПС установлен до выявления опухоли (в том числе у одного пациента наличие ВПС диагностировано пренатально); у 4 (36,4%) – при постановке диагноза «НБ» в ходе проведения плановой ЭХО-КГ. Операция по поводу ВПС была проведена только у 2 (18,1%) больных (с 1-й и 4-й стадиями НБ) – в обоих случаях до момента установления диагноза «НБ».

По результатам нашего исследования выявлено, что у 7 (63,6%) пациентов имело место наличие ДМЖП, в том числе у одного – множественный ДМЖП и у одного – в сочетании со стенозом ЛА (таблица 2). В 1 (9,1%) случае выявлен изолированный клапанный стеноз легочной артерии (СЛА); у 2 (18,2%) – открытый артериальный проток (ОАП); у 1 пациента – в сочетании с ДМПП. В 1 (9,1%) случае выявлен двустворчатый аортальный клапан (ДАК).

Таблица 2
Характеристика врожденных пороков сердца у пациентов с нейробластомой

Порок	Количество пациентов (n = 11)
Изолированный ДМЖП	6
Изолированный СЛА	1
ОАП	1
ДАК	1
Сочетанные пороки	2

Примечание: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, СЛА – стеноз легочной артерии, ДАК – двустворчатый аортальный клапан, ОАП – открытый артериальный проток.

Таким образом, наличие сочетанных дефектов сердца в нашем исследовании задокументировано в 2 (18,1%) случаях.

Программную химиотерапию в рамках протокола NB-2004, в том числе с включением антрациклинов, получали 4 (36,4%) из 11 пациентов с НБ и ВПС. Ни в одном случае не было отмечено признаков кардиотоксичности.

Клинический случай № 1

Мальчик в возрасте 3 лет был госпитализирован в кардиоревматологическое отделение стационара по месту жительства в связи с жалобами на лихорадку до фебрильных цифр, появление хромоты, абдоминального болевого синдрома.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-й беременности, первых экстренных оперативных родов (предэкклампсия) на сроке 38–39 нед. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в первом и втором триместрах. В возрасте 1 года ребенок был прооперирован по поводу врожденного порока сердца (ОАП), выполнена спиральная эмболизация.

В возрасте 3 лет при обследовании в кардиоревматологическом отделении, по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, выявлены образования солидной структуры с неровными контурами, расположенные парааортально на уровнях L2–L4 справа и L2–L3 слева (рисунок 1). Мальчику выполнена биопсия образований, гистологические препараты пересмотрены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Заключение: смешанная ганглионейробластома.

При цитогенетическом исследовании на ткани опухоли амплификации гена *MYCN* делеции 1р не обнаружено.

По данным остеосцинтиграфии выявлено поражение бедренных и плечевых костей обо-

их конечностей. Таким образом, у ребенка был установлен диагноз «ганглионейробластома забрюшинного пространства, 4-я стадия по INSS» (метастатическое поражение костного мозга и костей). Пациент стратифицирован в группу высокого риска в рамках протокола NB-2004. В соответствии с протоколом ребенку проведено два курса полихимотерапии, включая введение доксорубицина (без редукции доз). В региональном центре функцию сердца оценили как удовлетворительную. Пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для продолжения терапии.

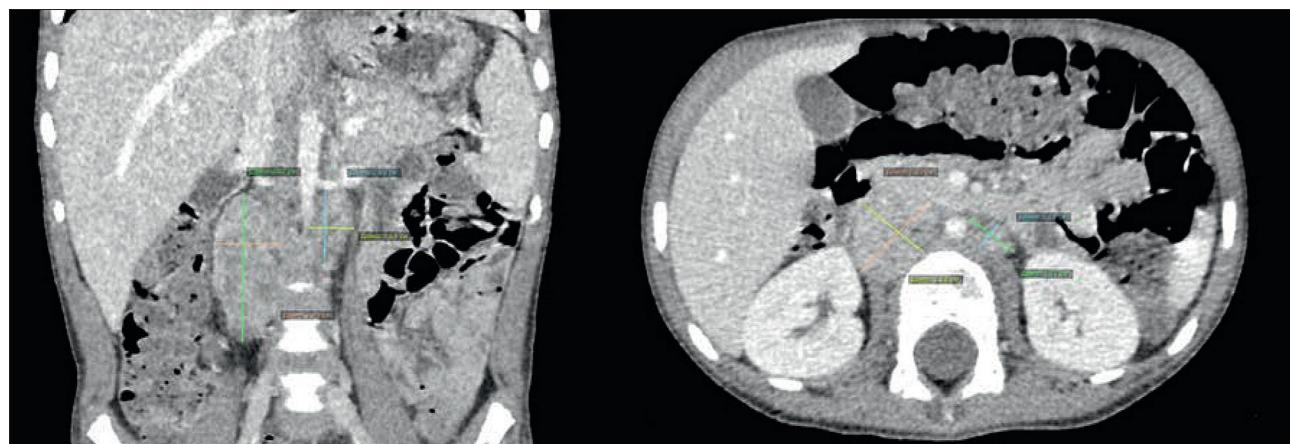
Учитывая наличие в анамнезе ВПС, мальчик был осмотрен кардиологом; перед каждым введением доксорубицина проводили ЭКГ, ЭХО-КГ, по данным которых противопоказаний к применению антрациклинов не установлено.

В рамках протокола суммарно после 4 курсов химиотерапии выполнено хирургическое лечение в объеме субтотального удаления новообразования (маркоскипически – не менее 97–98%). После хирургического этапа лечения продолжали проведение полихимиотерапии (ПХТ). После индукционной терапии ответ по основному заболеванию оценен как полный. В качестве консолидирующей терапии проведена высокодозная химиотерапия. Режим кондиционирования включал треосульфан – 42 г/м² и алкеран – 140 мг/м². Выполнена аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток с последующей дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой.

По данным контрольного обследования в динамике (ЭХО-КГ, ЭКГ), признаков нарушения функции сердца не выявлено. Через 17 мес. от момента постановки диагноза НБ развился метастатический рецидив.

Рисунок 1

Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением, фаза 2СЕ: объемные образования солидной структуры, расположенные парааортально на уровне L2–L4 справа и L2–L3 слева, размером 5,37 × 2,49 × 2,99 см (объем – 20,7 см³) и 2,63 × 1,59 × 1,77 см (объем – 3,8 см³) соответственно



Клинический случай №2

Пациент поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 5 мес. в связи с выявлением образования в области мочевого пузыря при выполнении планового УЗИ органов брюшной полости.

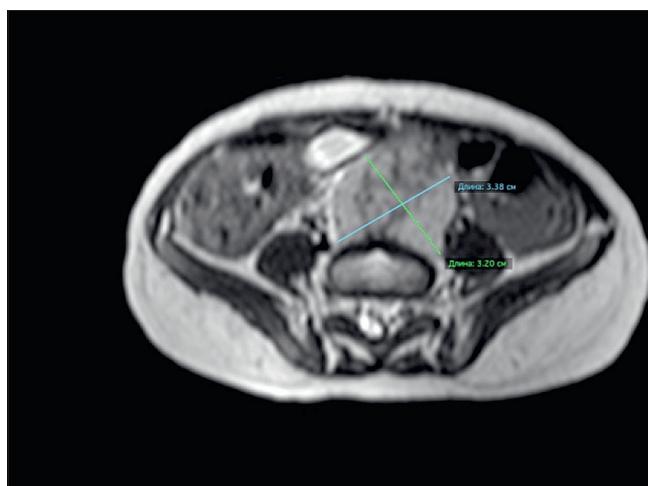
Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, родов на сроке 38 нед. путем кесарева сечения. Во время скринингового УЗИ плода на сроке 24 нед. выявлен сложный сочетанный ВПС – двуоточный правый желудочек, подаортальный дефект межжелудочковой перегородки, комбинированный стеноз ЛА, двустворчатый клапан ЛА, открытое овальное окно, небольшие аорто-легочные коллатерали. В возрасте 4,5 мес. проведена хирургическая коррекция ВПС.

В условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, по данным которой забрюшинно определялось объемное образование над мочевым пузырем на уровне L5-S1 позвонков (рисунок 2). По данным сцинтиграфии с метабензилгуванином (МЙБГ), выявлено накопление радиофармпрепарата только в области образования малого таза. С учетом того, что в анамнезе имел место ВПС, мальчик был консультирован кардиологом, выполнено ЭКГ, ЭХО-КГ. Противопоказаний к лапаротомии не выявлено, ребенок был гемодинамически компенсирован. По данным проведенного обследования, нарушений функции сердца не выявлено.

С целью гистологической верификации образования выполнен хирургический этап: лапаротомия, удаление образования. Макроскопически опухоль удалена радикально. Гистологическое заключение: низкодифференцированная нейробластома. Таким образом, у ребенка был установлен диагноз «нейробластома малого таза», 1-я стадия по INSS; амплификации гена *MYCN*, делеции 1р не выявлено;

Рисунок 2

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, фаза Т2: объемное образование на уровне L5-S1 позвонков, над мочевым пузырем, размером до $3,57 \times 4,89 \times 3,38$ см (объем – $30,6 \text{ см}^3$)



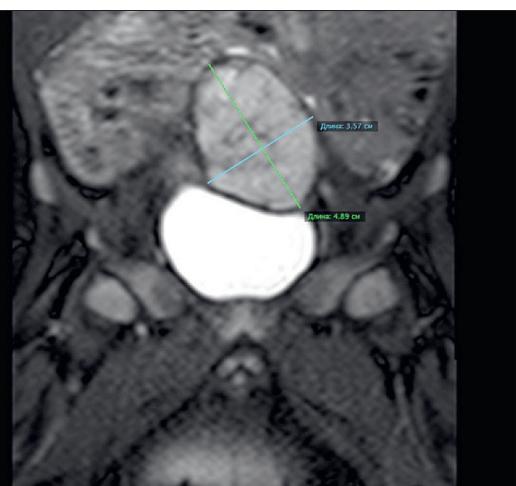
обнаружена делеция 11q; группа наблюдения – в рамках протокола NB-2004.

Учитывая стадию заболевания, группу риска, отсутствие неблагоприятных цитогенетических маркеров, ребенок оставлен под динамическим наблюдением; длительность которого на данный момент составляет 60 мес., сохраняется полный ответ по заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема ассоциации ВСП и НБ до настоящего времени остается дискутабельной. Первые работы, посвященные изучению данной тематики, появились в начале 1960-х годов: была описана ассоциация врожденных кардиоваскулярных аномалий и НБ *in situ*, выявленные при патологоанатомическом исследовании у младенцев [9]. В дальнейшем *De la Monte* с коллегами при анализе результатов аутопсий показали, что частота встречаемости ВПС при «периферических нейробластных опухолях» (нейробластоме, ганглионейроме, параганглиоме, феохромоцитоме) выше, чем в общей популяции в целом и в группе пациентов с «центральными нейробластными опухолями» (медуллобластомой, ретинобластомой и др.) [10].

В международной литературе встречается описание как небольших когорт пациентов с НБ и ВПС, о которых было сказано выше, так и отдельных клинических ситуаций [11]. В качестве примера можно привести описание пациента с 4S стадией НБ: при обследовании по поводу НБ у него был выявлен ВПС – стеноз ЛА, который не помешал проведению интенсивной химиотерапии. Позднее провели более крупные исследования, и в литературе появились описания случаев ассоциации ВПС не только с локальными формами НБ, но и с метастатическими [3, 11].



Отметим, что данные о частоте выявления ВПС у пациентов с НБ в разных исследования значительно варьируют. *K. van Engelen и соавт.* обобщили результаты 17 исследований, посвященных данному вопросу, и показали, что частота ВПС составляет 0–20% [4]. Авторы подчеркивают, что исследования, включенные в анализ, значительно отличались по своей методологии, что могло повлиять на их результаты. Только два исследования, включая собственные данные авторов, были основаны на анализе результатов ЭХО-КГ у пациентов с НБ. Частота выявления ВПС в когорте из 119 пациентов, переживших лечение по поводу НБ, составила 1,7% (у 2 из 119) [4]. В работе *R.E. George и соавт.*, проведенной в *Dana-Farber Cancer Institute* (Бостон, США), ВПС был выявлен у 20% (у 14 из 70) пациентов с НБ, которым выполняли ЭХО-КГ. В этой же работе показано, что частота выявления ВПС значительно выше в группе пациентов, страдающих НБ, по сравнению с группой пациентов

Таблица 3
Описанные в литературе случаи ассоциации нейробластомы и нейробластомы *in situ* с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы [29]

Врожденные пороки развития	Всего	Нейробластома <i>in situ</i>	
		нет	да
Открытый артериальный проток	9	5	4
Транспозиция магистральных сосудов	8	4	3
Дефект межжелудочковой перегородки	8	3	3
Синдром гипоплазии левого сердца/ врожденный митральный стеноз	5	2	3
Тетрада Фалло/атрезия ЛА	6	3	2
Аортальный стеноз/двусторчатый аортальный клапан	4	1	2
Коарктация аорты	4	3	1
Аномалии дуги аорты	3	1	2
Стеноз легочной артерии	2	2	0
Трехпредсердное сердце	2	0	0
Дефект межпредсердной перегородки	2	0	1
Дефект предсердно-желудочковой перегородки	2	1	0
Комбинированные ВПС	5	2	3
Неклассифицируемые и др.	7	6	1
Всего	67	33	25
Всего аномалий, связанных с производными нервного гребня	21	10	9

с острым лимфобластным лейкозом. Кроме того, НБ у пациентов с ВПС была ассоциирована с младшим возрастом (дети первого года жизни) и локализованными стадиями НБ [3]. В описанной нами когорте частота выявления ВПС составила 2,4%. На первом году жизни НБ была диагностирована у 5 (45,5%) из 11 детей; отмечено преобладание локальных стадий заболевания: 1–3-я стадия НБ – у 9 (81,8%) человек.

Частота выявления левосторонних обструктивных пороков сердца при НБ несколько выше, чем в общей популяции (35,7 против 13,6%), однако без статистически достоверной разницы ($p \leq 0,1$). Не выявлено также отличий в частоте встречаемости дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок (35,7 против 27,6%) [12].

В таблице 3 представлена частота выявления ассоциации отдельных видов ВПС и НБ и НБ *in situ*. В нашей группе больных наиболее часто выявляли дефект межжелудочковой перегородки (у 7 из 11 пациентов).

H. Stefanski и соавт. в 2010 году опубликовали работу, где на 142 пациентах с НБ не показано увеличения частоты встречаемости патологии бикиспидального аортального клапана по сравнению с общей популяцией (0,7% – у пациентов с НБ и 1–2% в общей популяции; $p > 0,05$). В исследование были включены пациенты возрастной группы от 0 до 19 лет с локальными и метастатическими формами НБ [13].

Какие механизмы лежат в основе возможной повышенной частоты встречаемости ВПС при НБ? Выдвинуто несколько теорий. Прежде всего данную ассоциацию можно объяснить тем, что клетки НБ берут свое начало из клеток нервного гребня. Нервный гребень – структура в эмбриогенезе, из которой развиваются многие ткани организма, такие как вегетативные ганглии многих внутренних органов [14]. Клетки нервного гребня играют важную роль в формировании межжелудочковой перегородки сердца. Аномалии развития тканей, происходящих из НГ (термин «нейрокристопатия» введен *R. Bolande* в 1974 году [15]), могут приводить к возникновению как различной патологии сердечно-сосудистой системы, так и НБ [16].

Кроме того, *J. Chatten* и *M.L. Voorhess* в качестве объяснения взаимосвязи НБ и ВПС предложили «теорию двух ударов», согласно которой первое мутационное событие приводит к пороку развития сердечно-сосудистой системы (тератогенез), а также формированию основы для последующего развития НБ после второго мутационного события (канцерогенеза) [15, 17, 18].

Еще одна теория – «гипоксическая», согласно которой нейрогенные опухоли могут возникать в условиях гипоксии, обусловленной ВПС. Большинство ВПС, которые приводили к гипоксии, были ассо-

цированы с нейрогенными опухолями. В этой группе достоверно чаще выявляли очаги экстрамедуллярного кроветворения, чем в контрольной или группе пациентов с меланомой [10]. В условиях гипоксии происходит пролиферация клеток, что в конечном итоге может привести к неоплазии.

Есть теория, которая описывает влияние генетических факторов на развитие ассоциации ВПС и НБ. В литературе сообщалось о наличии хромосомных аномалий, выявленных у пациентов с ВПС и НБ, таких как транслокация 3; 10, 8р трисомия или делеция 22q11 [19]. Кроме того, описаны случаи возникновения ВПС, ассоциированных с наличием мутации гена *RHOX2B*, – тетрада Фалло [20], транслокация дуги аорты и аберрантной левой коронарной артерии [21]. Известно, что мутации в гене *RHOX2B* встречаются также при НБ и влияют на дифференцировку клеток нервного гребня [22, 23].

И наконец, существует теория о влиянии негенетических факторов на развитие ассоциации ВПС и НБ, в частности,пренатальных стрессовых (метаболических) факторов, возможно, имеющих взаимосвязь с увеличением риска формирования ВПС и НБ, – гестационный сахарный диабет, гипергомоцистенинемия [24–28].

Большого внимания заслуживает также вопрос о роли ВПС при НБ, связанной с тактикой ведения больных, развитием нежелательных побочных явлений. В нашем исследовании ни у одного из пациентов не отмечено нарушения функции сердца ни при выполнении оперативного вмешательства по удалению НБ, ни при проведении химиотерапии с включением антрациклинов. В литературе описан один случай, когда вероятной причиной смерти пациента, оперированного по поводу ВПС, мог быть катехоламиновый криз, обусловленный выбросом гормонов опухолью симпатической нервной системы (НБ) [29]. В случае выявления ВПС у пациента с НБ необходимо включение врача-кардиолога в мультидисциплинарную команду специалистов, участвующих в его лечении.

Рекомендаций по скринингу на НБ для пациентов с диагностированным ВПС не существует. Однако врачи – педиатры, кардиологи, кардиохирурги – должны быть информированы о наличии возможной

ассоциации, особенно при планировании оперативного вмешательства, направленного на коррекцию порока.

Таким образом, для более детального изучения данной проблемы необходимо исследование на большей когорте пациентов с НБ с включением пациентов всех возрастных групп как с локальными, так и метастатическими формами заболевания. Результаты обследования (ЭХО-КГ) пациентов должны быть совместно обсуждены с врачом УЗ-методов диагностики и кардиологом. В план первичной диагностики пациентов с подозрением на нейрогенную опухоль должна быть включена ЭХО-КГ независимо от того, планируется или нет терапия с использованием антрациклиновых антибиотиков. Кроме того, пациенты с ВПС перед оперативным вмешательством нуждаются в дообследовании (УЗИ органов брюшной полости с прицельным осмотром области надпочечников и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для подтверждения ассоциации НБ и ВПС необходимы дополнительные исследования на большей когорте больных. Теории, обуславливающие взаимосвязь НБ и ВПС, требуют дополнительного изучения. Все пациенты с НБ должны проходить кардиологическое обследование. Скрининг на НБ (УЗИ органов брюшной полости, оценка уровня метаболитов катехоламинов мочи) может быть полезен в группе пациентов с ВПС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Burgol M.M. ORCID: ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Goodman M., Gurney J., Smith M., Olsham A. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith M., Gurney J, et al, (ed). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute 1999; 65–72.
- Narod S., Hawkins M., Robertson C., Stiller C. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. Am J Hum Genet 1997; 60(3): 474–85.
- George R., Lipshultz S., Lipsitz S., Colan S., Diller L. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. J Pediatr 2004 Apr; 144 (4): 444–8.
- Van Engelen K., Merks J., Lam J.,

- Kremer L., Backes M., Baars M., et al. Prevalence of congenital heart defects in neuroblastoma patients: a cohort study and systematic review of literature. *Eur J Pediatr* 2009 Sep; 168 (9): 1081–9.
5. Schraw J.M. American Association for Cancer Research Annual Meeting; Abstract LB-161. 2018. Apr 14–18, Chicago.
6. Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castelberry R., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77.
7. NB-2004 protocol. 01-Sept-2004.
8. Nomenclature of Diagnosis of Heart Diseases at NMMC; *Ann Thorac Surg* 2000.
9. Beckwith J, Perrin E. In situ neuroblastomas: contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963 Dec; 43: 1089–104.
10. de la Monte S.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Peripheral neuroblastic tumors and congenital heart disease. Possible role of hypoxic states in tumor induction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985 Summer; 7 (2): 109–16.
11. Ibrahim T.M.W., Gusztav B., Martin R., Wilf K. Congenital Neuroblastoma and Congenital Heart Disease. *American Journal of Cancer Case Reports* 2014 Feb 13; 2 (1): 1–5.
12. Lin A., Ardinger H., Pierpont M. Classification of cardiovascular malformations associated with neuroblastoma. *J Pediatr* 2005 Mar; 146 (3): 439–41.
13. Stefanski H., Wedel L., Haller C., Pierpont M., Perkins J. Is there an association between bicuspid aortic valve and neuroblastoma? *Pediatr Blood Cancer* 2010 Aug; 55 (2): 359–60.
14. Martik M., Bronner M. Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest. *Trends Genet* 2017 Oct; 33 (10): 715–27. *Epib* 2017 Aug 26.
15. Bolande R. Neoplasia of early life and its relationships to teratogenesis. *Perspect Pediatr Pathol* 1976, 3: 145–83.
16. Le Dourain N. Migration and differentiation of neural crest cells. *Curr Top Dev Biol* 1980, 16: 31.
17. Chatten J., Voorhess L. Familial neuroblastoma. *N Engl J Med* 1967; 277: 1230–6.
18. Ashley D.J.B. The two “hit” and multiple “hit” theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1969; 23: 313.
19. Fryns P., Petit P., Moerman F., Cassiman J., van den Berghe H. 8p trisomy in a malformed foetus. *Ann Genet* 1982, 25: 162–3.
20. Matera I., Bachetti T., Puppo F., Di Duca M., Morandi F., Casiraghi G., et al. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004 May; 41 (5): 373–80.
21. Lombardo R., Kramer E., Cnota J., Sawnani H., Hopkin R. Variable phenotype in a novel mutation in PHOX2B. *Am J Med Genet A* 2017 Jun; 173 (6): 1705–9.
22. Pattyn A., Morin X., Cremer H., Goridis C., Brunet J.F. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature* 1999; 399 (6734): 366–70.
23. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В., Панкратьева Л.Л., Муфтахова Г.М., Телешова М.В. и соавт. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (4): 277–87.
24. Chow E.J., Friedman D.L., Mueller B.A. Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma. *Cancer* 2007 Mar 1; 109 (5): 983–92.
25. Kitlinska J.B. Prenatal stress and neuroblastoma development – is there a link? <http://grantome.com/grant/NIH/R21-CA198698-01>. Online access 31.07.2018.
26. Narchi H., Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images Paediatr Cardiol* 2000 Apr; 2 (2): 17–23.
27. Malik R.A., Lone M.R., Ahmed A., Koul K.A., Malla R.R. Maternal hyperhomocysteinemia and congenital heart defects: A prospective case control study in Indian population. *Indian Heart J* 2017 Jan–Feb; 69 (1): 17–19.
28. Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C., Scott J.M., Mills J.L. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008 Jun; 29 (2 Suppl): S101–11; discussion S112–5.
29. Holzer R., Franklin R. Congenital heart disease and neuroblastoma: just coincidence? *Arch Dis Child* 2002 Jul; 87 (1): 61–4.