

Онкопатология при беременности: опыт клинических наблюдений

И.Б. Венцовская, В.В. Белая, Я.М. Витовский, К.О. Венцовский

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев

Киевский городской родильный дом № 7

Сочетание новообразований с беременностью наблюдается не так часто: от 1 до 3 случаев на 1000 беременных (McGowan L., 1967; Andrews L.B., 1994). По данным ВОЗ летальность беременных с данной патологией составляет 24% в структуре материнской смертности. Из всех возможных сочетаний новообразований и беременности 70–75% приходится на рак органов репродуктивной системы, а 50–60% – на гинекологические локализации рака (Пере F. et al., 1989, Бохман Я.В. и соавт., 1996, Бахидзе Е.В. и соавт., 1996).

В статье описаны два клинических случая выявления новообразований у беременных, а именно – мезотелиомы брюшины при доношенной беременности и болезни Ходжкина на ранних сроках гестации.

Мезотелиома – первичная опухоль из клеток мезотелиального происхождения, входящих в состав серозных оболочек. Впервые была описана Miller и Wynn в 1908 г. как «злокачественная опухоль, исходящая из брюшины и продуцирующая мукоидную асцитическую жидкость».

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мезотелиома составляет 0,16%, а смертность – 0,38% от всех злокачественных новообразований [1]. Мезотелиома брюшины составляет примерно 20% всех мезотелиом; частота – 1–2 случая на 1 000 000 человек [1–4]. Заболевают преимущественно мужчины старше 40 лет, а основным этиологическим фактором возникновения и развития злокачественных мезотелиом является контакт с асбестом [2, 5].

По характеру роста классифицируют диффузные и локализованные мезотелиомы. Диффузные – характеризуются злокачественным течением и составляют до 75% всех наблюдений [3]. Гистологически выделяют 3 формы мезотелиомы: фиброзная, эпителиальная (мезотелиальная) и смешанная [7, 8].

В брюшной полости мезотелиома поражает преимущественно сальник и имеет форму нерезко ограниченного узла или нескольких сливающихся узлов. В толще инфильтратов и узлов могут располагаться полости, заполненные серозным, кровянистым или слизистым содержимым [6, 7]. Течение заболевания осложняется тенденция мезотелиомы к быстрой диссеминации по лимфатическим сосудам серозной оболочки. Возможны также контактные, имплантационные метастазы, метастазы в регионарных лимфатических узлах. Рядом авторов описаны случаи метастазирования в легкие, головной мозг, печень и даже костный мозг [3].

Злокачественная мезотелиома характеризуется, как правило, прогрессирующим течением – средняя продолжительность жизни больных с поражением брюшины составляет около года [2, 7]. При небольшом размере опухоли течение, как правило, бессимптомное. При увеличении опухолевой массы появляются симптомы, зависящие от степени инвазии в прилежащие структуры и/или от количества продуцируемой жидкости.

Далее приводим клиническое наблюдение беременной с первичной мезотелиомой брюшины.

Беременная О., 34 лет, жительница г. Киева, была госпитализирована в отделение патологии беременности Киевского городского родильного дома № 7 в плановом порядке с диагнозом: Беременность I, 39–40 нед. Головное предлежание. ЭКО. Крупный плод. Умеренное маловодие.

Из анамнеза – перенесла аппендэктомию в 1986 году, в 2009 – левосторонняя лапароскопическая тубэктомия, хронический двусторонний аднексит, бесплодие I – 5 лет. Из сопутствующей патологии можно отметить явления постмиокардитического кардиосклероза (НК0), хронический геморрой 3-й степени, хронический тонзиллит. Аллергологический анамнез не отягощен.

Состояла на учете в женской консультации с 11 нед гестации. Данная беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в 11–12 и 20 нед. Клинико-лабораторные показатели в течение беременности оставались в пределах физиологической нормы.

В стационаре произведено полное клинико-лабораторное обследование. За исключением незначительного лейкоцитоза ($14,1 \cdot 10^9/\text{л}$) все показатели оставались в пределах референтных значений.

Учитывая данные анамнеза, а именно первичное бесплодие на протяжении 5 лет и наступление беременности вследствие вспомогательных репродуктивных технологий было принято решение родоразрешить беременную путем операции кесарева сечения в плановом порядке, что было выполнено на следующий после госпитализации день. Извлечен живой доношенный мальчик с массой тела 4640 г, длиной 57 см, с оценкой по шкале Апгар 9–9 баллов. Во время операции при ревизии органов брюшной полости обнаружено: тело матки покрыто атипичными плотными папилломавидными разрастаниями, переходящими на придатки матки (левая маточная труба отсутствует), связочный аппарат, мочевой пузырь, кишечник.

Были взяты и отправлены на патогистологическое исследование (ПГИ) биоптаты из папилломавидных разрастаний по передней стенке матки и участка сальника. Также на ПГИ отправлена плацента (результат: субкомпенсированная плацентарная недостаточность). Произведено дренирование брюшной полости через контрапертуру в левом фланке.

В послеродовой период проводили антибактериальную терапию (цефотаксим внутривенно капельно, флуконазол внутривенно капельно), инфузионная терапия с целью коррекции водно-электролитного баланса, стимуляция кишечника.

Полученное в послеоперационный период по дренажу отделяемое соломенного цвета было отправлено для цитологического и бактериологического исследований. Результат цитоморфологического исследования был следующим: в препарате на фоне выраженного воспалительного процесса в небольшом количестве были обнаружены клетки мезотелия, местами с признаками пролиферации.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявлено: тело матки размерами $155 \times 91 \times 132$ мм, по-

лость матки сомкнута, область послеоперационного рубца без особенностей, придатки матки без особенностей, в брюшной полости до 300 мл жидкости, обращает на себя внимание расширение петель кишечника во всех отделах с жидкостным содержимым, отсутствие перистальтики.

Осмотрена *ex consilio*. Установлено, что состояние родильницы средней степени тяжести за счет пареза кишечника. Живот вздут на всем протяжении, симптомов раздражения брюшины нет, отмечается болезненность по ходу дренажной трубки. Отмечался жидкий стул до 3 раз в сутки. При аускультации кишечника выслушивалась вялая, индуцированная перистальтика. Выставлен диагноз: Роды I, своевременные, патологические. ЭКО. Бесплодие 5 лет. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнематочном сегменте. Послеоперационный период, 2-е сутки. Парез кишечника. Динамическая кишечная непроходимость.

С целью лечения динамической кишечной непроходимости произведена эпидуральная анестезия, дезинтоксикационная терапия, продолжена антибактериальная терапия.

Впоследствии в связи с ухудшением состояния и получением патогистологического заключения биоптата сальника иммуногистохимическим методом осмотрена консилиумом повторно. Общее состояние средней тяжести. Предъявляла жалобы на тошноту, однократную рвоту. Живот вздут, мягкий при пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Выслушивались единичные перистальтические шумы. После введения назогастрального зонда было получено до 1 л застойного отделяемого зеленого цвета. Стимуляцию кишечника проводили в течение суток по стандартной схеме с установкой эпидурального катетера, использованием очистительных гипертонических клизм,



Рис. 1. Пораженные участки сальника интраоперационно (кесарево сечение)

прозерина, гипертонического раствора, впрочем эффекта от проведенной консервативной терапии не наблюдалось.

Учитывая патогистологическое заключение, а именно фиброзная мезотелиома, установлен диагноз: Роды I, своевременные, патологические. ЭКО. Бесплодие 5 лет. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнематочном сегменте. Послеоперационный период, 2-е сутки. Фиброзная мезотелиома брюшины. Острая ранняя спаечная кишечная непроходимость.

В ургентном порядке произведена нижнесрединная лапаротомия, висцеролиз, резекция большого сальника, назогастральная интубация тонкого кишечника, дренирование брюшной полости (рисунк). Краткое описание макропрепаратов: резецированный большой сальник отечный, бугристый, каменной плотности; удаленный привесок сигмовидной кишки отечный, бугристый, каменной плотности. Макропрепараты отправлены на ПГИ. Интраоперационно проводили трансфузию одногруппной свежемороженой плазмы.

В послеоперационный период проводили интенсивную терапию, направленную на стабилизацию белкового и водно-электролитного состава крови. С целью коррекции гипопроteinемии произведена трансфузия одногруппной свежемороженой плазмы, раствора альбумина, комплексных растворов незаменимых и заменимых аминокислот, незаменимых жирных кислот.

Продолжена антибактериальная терапия: имипенем, метронидазол, флуконазол; дезагрегантная терапия: эноксипарин, пентоксифиллин; профилактика образования стрессовых язв: омепразол; гепатопротекторная терапия – аргинина глутамат; инфузионно-трансфузионная и дезинтоксикационная терапия препаратами янтарной кислоты, гидроксипроцетилкрахмалами, коллоидными, кристаллоидными, комбинированными и соевыми растворами. Продолжена стимуляция кишечника на фоне эпидуральной анестезии.

После стабилизации общего состояния для дальнейшего лечения, консилиумом принято решение о переводе больной в реанимационное отделение хирургии Киевской городской клинической больницы № 18.

Консультирована онкологом. Диагноз: Фиброзная мезотелиома, кл. гр. 2. Рекомендовано проведение полихимиотерапии с 10–14-го дня после операции.

Послеоперационный период осложнился обострением хронического геморроя с тромбозом наружных геморроидальных узлов (осмотрена проктологом, назначена консервативная терапия) и анемией легкой степени (Hb 101 г/л). При ультразвуковом исследовании патологии со стороны органов брюшной полости и малого таза не выявлено. Рентгенологически – умеренная аэроколия. Интубационный зонд был удален на 10-е сутки. Еще через 2 сут в удовлетворительном состоянии выписана из отделения хирургии и госпитализирована в онкологической стационар.

Лимфопролиферативные заболевания, в частности лимфогранулематоз, относятся к злокачественным новообразованиям, затрагивающим лимфоидные клетки. Болезнь Ходжкина – это опухоль, состоящая из цитокин-продуцирующих и цитокинреагирующих клеток. Относительное взаимодействие между этими клетками и другие потенциальные механизмы патогенеза пока не известны [13].

Впервые описание заболевания, напоминающее лимфогранулематоз (ЛГМ), встречается в трудах Malpighi (1666). В 1832 году Томас Ходжкин сообщил о семи случаях заболевания, общей чертой которых является увеличение лимфатических узлов и селезенки, кахексия и смер-

тельный исход. Автор предложил выделить такие случаи в самостоятельное заболевание.

ЛГМ занимает особое место среди лимфопролиферативных процессов [11]. Парадоксален тот факт, что в настоящее время лучше ориентируются в биологических свойствах новых форм опухолей из лимфоидной ткани, чем описанного 170 лет назад ЛГМ Томаса Ходжкина [10, 12].

Уникальность ЛГМ заключается в том, что атипичные клетки (клетки Ходжкина и Рид – Штернберга) составляют мизерную часть опухолевой массы, они немногочисленны и диффузно рассеяны [11–13], и каждый гистологический вариант ЛГМ имеет свой тип данных клеток. Общепринятые гистологические варианты ЛГМ: лимфоидное преобладание, смешаноклеточный нодулярный склероз, лимфоидное истощение [9].

Частота ЛГМ составляет около 3 случаев на 1 млн населения в год. Заболевание встречается во всех возрастных группах. Кривая заболеваемости имеет два пика в возрастной группе 16–30 лет и у лиц старше 50 лет. Мужчины болеют лимфогранулематозом чаще, чем женщины.

Болезнь Ходжкина – это наиболее распространенный тип лимфомы у беременных. Она встречается в 1 случае на 6000–10 000 беременностей. Принято считать, что беременность не оказывает отрицательного влияния на течение лимфомы, однако беременные с лимфомой Ходжкина подвержены более высокой реализации развития инфекции и сепсиса.

Этиология ЛГМ неизвестна.

Клиническая картина ЛГМ весьма разнообразна. Заболевание может начаться на фоне полного благополучия, и больной случайно обнаруживает у себя увеличение лимфатических узлов. Наиболее часто заболевание начинается с увеличения шейных, надключичных и несколько реже – аксиллярных лимфоузлов. В 15–20% случаев заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов средостения.

Частым симптомом при ЛГМ является лихорадка. Она, как правило, является одним из ранних симптомов заболевания. Патогномоничного типа лихорадки для ЛГМ нет, но наиболее характерным является перемежающийся, волнообразный тип лихорадки.

В течении ЛГМ выделяют четыре стадии согласно классификации, принятой на конференции, проходившей в городе Энн Арбор (Carbone et al., 1971).

Классификация стадий ЛГМ.

Стадия I – поражение лимфатических узлов одной области (I) или поражение одного внемлимфатического органа или участка (Ie).

Стадия II – поражение лимфатических узлов двух или нескольких областей по одну сторону диафрагмы (II) либо локализованное поражение внемлимфатического органа или участка и лимфатических узлов одной или нескольких областей по одну сторону диафрагмы (IIe).

Стадия III – поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может также сопровождаться поражением селезенки (IIIс) либо локализованным поражением внемлимфатического органа или участка (IIIe) или поражением того и другого (IIIse).

Стадия IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких внемлимфатических органов или тканей, сопровождающееся или не сопровождающееся поражением лимфатических узлов.

Без проведения специального лечения прогноз ЛГМ абсолютно неблагоприятный. Индивидуальный прогноз определяется стадией заболевания и достаточно оптимистичен у больных I и II стадиями, но и на более высо-

ких стадиях заболевания проведение адекватного лечения позволяет добиваться неплохих результатов. Однако, по данным ряда обзорных публикаций 90-х годов, около 40–50% больных с генерализованным процессом не излечиваются (Национальный раковый институт США, 1999 год).

Эффективной профилактики ЛГМ не существует.

Далее приводим клинический случай первичного выявления болезни Ходжкина у беременной.

Беременная Л., 38 лет, жительница г. Киева, была госпитализирована в Киевский городской родильный дом №7 с диагнозом: Беременность II, 29–30 нед, головное предлежание. Рубец на матке после кесарева сечения в 2004 г. Болезнь Ходжкина, нодулярный склероз, клиническая стадия IIe.

Из анамнеза: хронический холецистит, травм не было, аллергологический анамнез не отягощен.

Находилась под наблюдением врача женской консультации с 13 нед беременности. После 20 нед беременности стала предъявлять жалобы на постоянный сухой кашель, периодическое повышение температуры тела до 38 °С, наличие образования на грудной стенке, которое вызывало чувство дискомфорта во время пребывания в горизонтальном положении, ночью – чувство жара в лице. В связи с этим было проведено углубленное обследование. Объективно: общее состояние удовлетворительное, органы брюшной полости и малого таза без особенностей. В анализах периферической крови были выявлены следующие отклонения от физиологической нормы: анемия (Hb 99 г/л), гипонатриемия до 128 ммоль/л, относительная гипогликемия до 3,8 ммоль/л, снижение мочевины до 1,9 ммоль/л, гипопропротеинемия (61 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), снижение уровня креатина до 51,3 ммоль/л и мочевой кислоты до 101,9 ммоль/л. При ультразвуковом исследовании шеи и подмышечных лимфоузлов в сроке гестации 25–26 нед выявлено: щитовидная железа типично расположена, визуально без патологии. Справа на шее на уровне щитовидной железы определяется увеличенный округлый лимфатический узел приблизительно 2 см в диаметре, однородной структуры, значительно сниженной эхогенности. Рядом – аналогично измененные лимфатические узлы 1–2 см в диаметре. Слева по ходу грудинно-ключично-сосцевидной мышцы определяются мелкие лимфатические узлы с изменениями структуры и формы. Внутренняя яремная вена справа расширена до 23 мм, кровоток в ней замедлен. Подмышечные узлы не увеличены, визуально не изменены. В передней грудной стенке определяется гипозоногенное образование, исходящее из грудной полости, неправильной формы, размером около 8 см. Ультразвуковое обследование грудных желез патологии не выявило. Предварительное заключение онколога: системное опухолевое заболевание, стадия IIa с поражением средостения, надключичных лимфатических узлов и прорастанием передней грудной стенки; развивающийся кава-синдром.

Учитывая настоятельное желание пациентки выносить беременность было рекомендовано проведение гистологической верификации диагноза и клинического стадирования, насколько это было возможно в сложившейся ситуации. С этой целью была произведена трепанобиопсия костного мозга подвздошной кости, инцизионная биопсия опухоли средостения. Впоследствии пациентке по согласованию с акушером-гинекологом была предложена терапия кортикостероидами (преднизолон 100 мг внутривенно) для уменьшения объема опухолевой массы и предотвращения возможных тромботических осложнений. Для профилактики нефропатии был назначен аллопури-

нол в дозе 250 мг внутрь. Лечение было начато в условиях стационара на фоне умеренной гидратации и контроля функции почек (профилактика синдрома лизиса опухоли). Впоследствии доза кортикостероидов была снижена до 50 мг/сут.

Онкологический диагноз: лимфома средостения с поражением надключичных лимфатических узлов, прорастанием передней грудной стенки справа и проявлениями синдрома сдавления верхней полой вены. Иммуногистохимическое заключение: болезнь Ходжкина, тип нодулярного склероза.

Учитывая необходимость химиотерапии, особенностями схем применения которой при болезни Ходжкина являются высокая токсичность, а также выраженное иммуносупрессивное влияние, *ex consilio* была разработана следующая тактика: вышеописанное лечение продолжить до 30–32 нед гестации, после чего должна быть рассмотрена возможность досрочного родоразрешения с целью лечения основного заболевания.

В сроке гестации 29 нед общее состояние беременной ухудшилось, а именно: обозначились явления стаза в верхней полой вене и признаки деструкции лимфоузлов. Был установлен диагноз: Болезнь Ходжкина, нодулярный склероз, клиническая стадия IIe с массивным поражением средостения, надключичных лимфатических узлов, прорастанием передней грудной стенки справа и проявлениями синдрома сдавления верхней полой вены. В связи с этим беременной была произведена операция кесарева сечения в сроке 29–30 нед. Операция без особенностей. Извлечена живая недоношенная девочка с массой тела 1450 г, длиной 42 см, оценка по шкале Апгар 5–6 баллов, состояние которой было за счет явлений асфиксии средней степени тяжести, недоношенности, риска реализации ВУИ. Ребенок находился в отделении детской реанимации, в дальнейшем был переведен в ДКБ № 1. Послеоперационный период протекал без особенностей и соответствовал объему и тяжести оперативного вмешательства.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки, после чего госпитализирована в онкологический стационар.

Таким образом, своевременная диагностика способствовала раннему выявлению сопутствующей беременности онкопатологии и соответственно своевременному и адекватному началу специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Raptopoulos V., Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis // *Eur. Radiol.* 2001. V.11. #11. P. 2195–2206.
2. Sugarbaker P.H., Acherman Y.I., Gonzalez-Moreno S. et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience // *Semin. Oncol.* 2002. V.29. #1. P. 51–61.
3. Krismann M., Muller K.M. Malignant mesothelioma of the pleura, pericardium and peritoneum: etiology, pathogenesis, pathology // *Chirurg.* 2000. V. 71. #8. P. 877–886.
4. Daskalogiannaki M., Prassopoulos P., Raissaki M. et al. Malignant peritoneal mesothelioma presenting with respiratory symptoms // *Eur. Radiol.* 2000. V. 10. #5. P. 814–816.
5. Dodson R.F., O'Sullivan M.F., Huang J. et al. Asbestos in extra pulmonary sites: omentum and mesentery // *Chest.* 2000. V. 117. #2. P. 486–493.
6. Pickhardt P.J., Bhalla S. Primary neoplasms of peritoneal and subperitoneal origin: CT findings // *Radiographics.* 2005. V. 25. #4. P. 983–995.
7. Baker P.M., Clement P.B., Young R.H. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. V. 123. #5. P. 724–737.
8. Kerrigan S.A., Turnnir R.T., Clement P.B. et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a clinicopathologic study of 25 patients // *Cancer.* 2002. V. 94. #2. P. 378–385.
9. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В., Артамонов Т.И. Справочник по онкологии. М: Каппа; 1996; 624 с.
10. Foss H.D., Marafioti N., Stein H. Hodgkin lymphoma. Classification and pathogenesis. *Pathologie* 2000; 21 (2): 113–123.
11. Poppema S. Immunology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9 (3): 447–457.
12. Abrahamsen A.F. What is actually Hodgkin disease? *Tidsskr Norlaegeforen* 2000; 120 (23): 2788–2790.
13. Tavani A., LaVecchia C., Franceschi S., Sraino D., Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's disease – Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9 (1): 59–64.
14. Jox A., Wolf J., Diehe V. Hodgkin's disease biology: recent advances. *Hamatol Oncol* 1997; 15 (4): 165–171.
15. Schwartz R.S. Hodgkin's disease – time for a change. *New Engl J Med* 1997; 337 (7): 495–496.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПО СЕТЧАТКЕ ГЛАЗ МОЖНО ОПРЕДЕЛИТЬ ОПУХОЛЬ МОЗГА

Благодаря передовым анализам сетчатки глаз офтальмологи теперь могут распознавать опухоли головного мозга на ранних стадиях, утверждают британские исследователи.

Данному утверждению предшествовал случай, когда несколько лет назад жительница Лондона Анна Эдвардс привела в офтальмологическую клинику своего 8-летнего сына. Ребенок жаловался на расплывчатость перед глазами и частые головные боли.

Мать считала, что виной всему компьютерные игры, за которыми ребенок проводил много времени.

Медики, сфотографировав сетчатку специальным аппаратом, который был снабжен цифровой камерой, увидели и заднюю часть глаза, проанализировав состояние которой, специалисты пришли к выводу, что ребенку срочно нужна операция. Только не на глазах, а на мозге.

Офтальмологам удалось увидеть на снимке отек на-

чального участка зрительного нерва, что свидетельствовало об опухоли внутри черепно-мозговой коробки. Компьютерная томография дала тому подтверждение, и мальчика экстренно прооперировали.

После операции оказалась, что опухоль росла уже четыре года и была доброкачественной. Если бы не этот чудо-прибор офтальмологов, то ребенку грозила бы гибель, утверждают специалисты.

<http://www.medicinform.net>