

Быстро прогрессирующая первичная нейроэндокринная карцинома печени: клинический случай, демонстрирующий резкое ухудшение онкологического состояния

М. С. Тарасов, А. И. Агафонова[✉], О. О. Соломанина, Н. И. Микуляк

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация
✉ alagafon0wa@yandex.ru

Аннотация

Первичные нейроэндокринные новообразования печени составляют малую долю среди всех злокачественных опухолей этого органа. По данным исследований, их удельный вес не превышает 0,46 % среди первичных злокачественных новообразований печени. Хотя высокодифференцированные первичные нейроэндокринные новообразования печени характеризуются медленным ростом, низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы печени представляют собой отдельную подгруппу с заведомо агрессивным течением. Диагностика подобных новообразований затруднена ввиду отсутствия специфических лучевых признаков и схожести с гепатоцеллюлярной карциномой, холангиоцеллюлярным раком и метастатическими поражениями печени.

В данной статье представлен случай первичной нейроэндокринной карциномы печени (ПНКП) у пациента 73 лет. Коморбидный фон включал хронический гепатит В, сахарный диабет 2-го типа и цирроз печени. Опухоль была выявлена случайно при проведении плановой компьютерной томографии органов брюшной полости. За 82 дня наблюдения зафиксировано стремительное увеличение первичного узла с 42 до 95 мм, распространение опухолевого тромбоза в воротную и печеночные вены, а также формирование отдаленных лимфогенных метастазов, включая шейный лимфатический узел. Морфологическая верификация выполнена по материалу биопсии шейного лимфатического узла. Индекс Ki-67 превысил 90 %, что соответствует мелкоклеточному варианту низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы согласно классификации ВОЗ 2019 г. Пациент скончался на 82-й день после первичной диагностики, не успев получить системную химиотерапию в плановом объеме.

Представленный случай демонстрирует возможность агрессивного клинического течения ПНКП даже при отсутствии признаков, характерных для гепатоцеллюлярной карциномы. Клиницистам следует рассматривать ПНКП в дифференциально-диагностическом ряду при быстро прогрессирующих опухолях печени и незамедлительно прибегать к морфологической верификации диагноза.

Ключевые слова: нейроэндокринная карцинома, нейроэндокринные новообразования, Ki-67, опухолевый тромбоз, быстрое прогрессирование, дифференциальная диагностика, клиническое наблюдение

Для цитирования: Тарасов М. С., Агафонова А. И., Соломанина О. О., Микуляк Н. И. Быстро прогрессирующая первичная нейроэндокринная карцинома печени: клинический случай, демонстрирующий резкое ухудшение онкологического состояния. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(2): 63-76. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-2-5> EDN: OZTIKB

Для корреспонденции: Агафонова Алёна Игоревна – студентка 3 курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация
Адрес: 440026, Российская Федерация, г. Пенза, ул. Красная, д. 40
E-mail: alagafon0wa@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3359-2929>

Rapid progression of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: a case report demonstrating drastic oncological behavior

M. S. Tarasov, A. I. Agafonova[✉], O. O. Solomanina, N. I. Mikulyak

Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

✉ alagafon0wa@yandex.ru

Abstract

Primary hepatic neuroendocrine carcinoma is an extremely small proportion of all malignant tumors of this organ. According to published data, their proportion does not exceed 0.46 % among primary malignant liver neoplasms. Although well-differentiated primary hepatic neuroendocrine neoplasms are characterized by slow growth, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the liver represent a distinct subgroup with inherently aggressive behavior. The diagnosis of such neoplasms is challenging due to the absence of specific imaging features and their similarity to hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, and metastatic liver lesions.

This article presents a case of primary neuroendocrine carcinoma of the liver (PNCL) in a 73-year-old patient. The comorbid background included chronic hepatitis B, type 2 diabetes mellitus, and liver cirrhosis. The tumor was incidentally detected during routine abdominal computed tomography. Over an 82-day observation period, rapid enlargement of the primary lesion from 42 to 95 mm was documented, along with progression of tumor thrombosis into the portal and hepatic veins and the development of distant lymphogenous metastases, including involvement of a cervical lymph node. Morphological verification was performed using biopsy material obtained from the cervical lymph node. The Ki-67 index exceeded 90 %, corresponding to the small-cell variant of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma according to the 2019 WHO classification. The patient died on day 82 after the initial diagnosis before scheduled systemic chemotherapy could be administered.

The presented case demonstrates the potential for aggressive clinical behavior of PNCL even in the absence of features typical of hepatocellular carcinoma. Clinicians should consider PNCL in the differential diagnosis of rapidly progressive liver tumors and promptly pursue morphological verification of the diagnosis.

Keywords: neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine neoplasms, Ki-67, tumor thrombosis, rapid progression, differential diagnosis, clinical case reports

For citation: Tarasov M. S., Agafonova A. I., Solomanina O. O., Mikulyak N. I. Rapid progression of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: a case report demonstrating drastic oncological behavior. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(2): 63-76. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-2-5>
EDN: OZTIKB

For correspondence: Alyona I. Agafonova – 3rd-year student, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

Address: 40 Krasnaya St., Penza, 440026, Russian Federation

E-mail: alagafon0wa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3359-2929>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные новообразования – гетерогенная группа опухолей, развивающихся из нейроэндокринных клеток, рассеянных по всему организму. Около 50 % данных опухолей локализируются в желудочно-кишечном тракте, 30 % – в бронхолегочном дереве [1].

Заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями неуклонно растет во всем мире: по данным крупных регистров, за последние три десятилетия она увеличилась более чем в пять раз – с 1,09 до 6,98 случая на 100 000 населения в год, что отчасти объясняется совершенствованием диагностических методов. Наиболее часто поражаются тонкая кишка, прямая кишка и легкие. Первичные нейроэндокринные новообразования печени (ПГНЭН) составляют лишь 0,3 % от всех нейроэндокринных новообразований в организме человека [2] и не более 0,46 % среди первичных злокачественных опухолей печени [3]. Столь малая распространенность обуславливает преобладание в литературе единичных клинических наблюдений и небольших серий случаев, что существенно ограничивает доказательную базу.

Этиология ПГНЭН до настоящего времени окончательно не установлена. Выдвигаются три основные гипотезы происхождения опухоли. Согласно первой, источником служат нейроэндокринные клетки эпителия внутривенных желчных протоков, которые в норме присутствуют в их стенке в небольшом количестве и при определенных условиях способны к неопластической трансформации [4]. Вторая гипотеза связывает происхождение ПГНЭН с плюрипотентными стволовыми клетками печени, которые под действием эпигенетических и генетических нарушений дедифференцируются и приобретают нейроэндокринный фенотип; именно стволово-клеточное происхождение может объяснять высокую агрессивность ряда ПГНЭН [5]. Третья гипотеза допускает развитие опухоли из эктопических нейроэндокринных клеток надпочечникового или панкреатического происхождения [6].

На молекулярном уровне ключевую роль в патогенезе низкодифференцированных нейроэндокринных карцином играет инактивация опухолевых супрессоров TP53 и RB1, аномальная активация сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и MAPK, а также эпигенетические изменения – гиперметилирование промоторов генов-супрессоров. Высокий индекс

пролиферации Ki-67 (> 20 %), характеризующий нейроэндокринные карциномы, отражает утрату клеточного контроля над клеточным циклом и коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Хроническое воспаление на фоне вирусного гепатита и цирроза может создавать проонкогенную среду.

Классификация Всемирной организации здравоохранения 2019 г. является основным ориентиром в диагностике нейроэндокринных новообразований: она основана на оценке морфологии, степени дифференцировки клеток, индекса пролиферации Ki-67 и митотической активности [7]. Согласно классификации, выделяют хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли G1 (Ki-67 < 3 %), G2 (3–20 %) и G3 (> 20 %), низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы мелко- и крупноклеточного типа (Ki-67, как правило, > 55 %), а также смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные новообразования (MiNEN). Принципиально важно, что нейроэндокринные опухоли G3 и нейроэндокринные карциномы, несмотря на одинаково высокий Ki-67, обладают различным молекулярным профилем и требуют разных терапевтических подходов.

Трудность диагностики ПГНЭН обусловлена сразу несколькими факторами. Опухоль часто не имеет специфических признаков при проведении лучевой диагностики и по своим визуализационным характеристикам способна имитировать гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), холангиоцеллюлярный рак или вторичное поражение печени [8]. Большинство ПГНЭН не секретируют гормоны и клинически долгое время никак не проявляются, и могут быть обнаружены уже на поздней стадии заболевания [9]. Достоверно исключить метастатический характер поражения возможно только после полноценного обследования, включающего эндоскопию верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, динамическую компьютерную томографию (КТ) нескольких анатомических зон, МРТ гепатобилиарной зоны и ПЭТ/КТ всего тела с обязательной гистологической верификацией диагноза.

Стандартизированной схемы лечения первичной нейроэндокринной карциномы печени (ПНКП) не существует ввиду крайней редкости заболевания и отсутствия рандомизированных клинических исследований [4]. Хирургическое лечение является методом выбора при операбельных опухолях без отдаленных метастазов – радикальная резекция обеспечивает наилучшие показатели

выживаемости [5], в ряде наблюдений описаны длительные ремиссии свыше 10 лет [10]. При неоперабельных и метастатических нейроэндокринных карциномах стандартом первой линии системной химиотерапии служат платиносодержащие режимы – цисплатин или карбоплатин в сочетании с этопозидом, особенно при Ki-67 выше 5 % [11]; в качестве второй линии применяют комбинацию с иринотеканом. Объективный ответ достигается примерно у 40–67 % пациентов, однако медиана общей выживаемости при метастатической нейроэндокринной карциноме остается неблагоприятной и составляет около 11–13 мес. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб, атезолизумаб) изучаются в клинических испытаниях и демонстрируют умеренную активность, прежде всего при микросателлитной нестабильности. Терапия аналогами соматостатина применяется преимущественно при хорошо дифференцированных нейроэндокринных опухолях G1–G2 с экспрессией рецепторов соматостатина. Паллиативная симптоматическая помощь остается основным инструментом при терминальной стадии.

Особый клинический интерес представляют случаи с агрессивным, стремительным течением. Высокодифференцированные ПГНЭН обычно растут медленно [12], однако низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы печени исходно обладают крайне агрессивным потенциалом. Пред-

ставленный нами случай первичной нейроэндокринной карциномы печени ПНКП демонстрирует именно такое молниеносное течение.

Описание клинического наблюдения

Пациент Д., 73 года, гражданин Российской Федерации, пенсионер, поступил в многопрофильный стационар г. Москвы с жалобами на нарастающую слабость. Из анамнеза известно, что мужчина страдал сахарным диабетом 2-го типа, хроническим гепатитом В, артериальной гипертензией и хронической болезнью почек. В прошлом перенес инфаркт миокарда, по поводу которого было выполнено аортокоронарное шунтирование. На момент поступления принимал ацетилсалициловую кислоту в качестве монотерапии антиагрегантами.

Коморбидный фон пациента оказался весьма значимым с точки зрения патогенетических механизмов развития опухоли и существенно осложнил дальнейшую терапевтическую тактику.

Пациент страдал хроническим гепатитом В. HBsAg и ДНК вируса гепатита В (ВГВ) при поступлении определялись ниже порога чувствительности, что свидетельствовало о неактивной стадии инфекции на момент госпитализации. Вместе с тем длительно персистирующий вирусный гепатит, даже при отсутствии виремии, сопряжен с хроническим воспалением, оксидативным стрессом и циклическим повреждением гепатоцитов, создающим

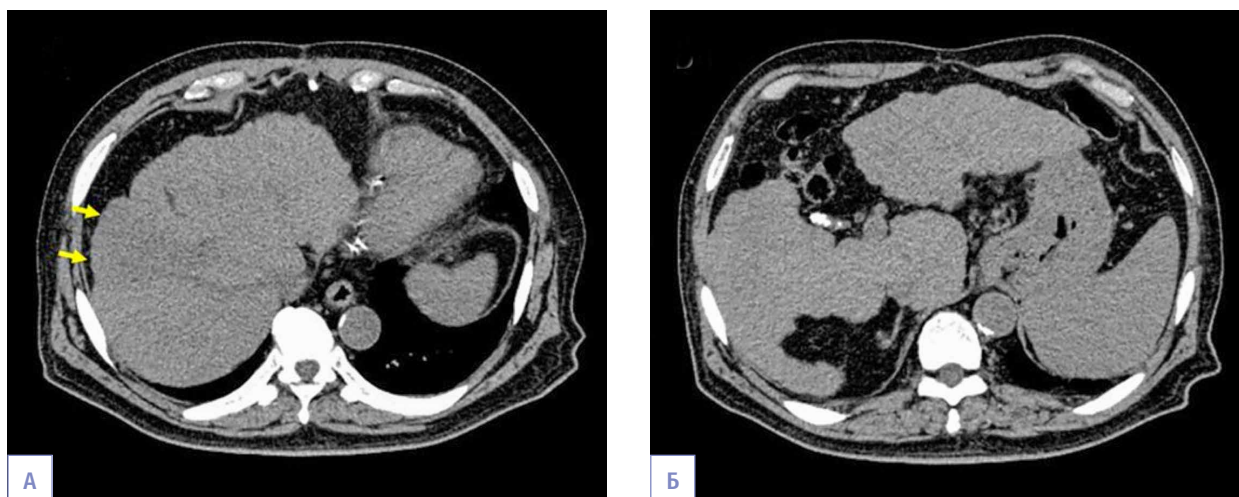


Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости при первичной диагностике. На фоне цирроза печени, спленомегалии и развитых венозных коллатералей визуализируется гиподенсное очаговое образование печени размером 42 мм (желтые стрелки). А, Б – компьютерная томография, нативная фаза.

Fig. 1. Abdominal computed tomography at initial diagnosis. Against the background of liver cirrhosis, splenomegaly, and developed venous collaterals, a 42-mm hypodense focal liver lesion is visualized (yellow arrows). A, B – computed tomography, non-contrast phase.

Таблица 1. Динамика лабораторных и инструментальных показателей на этапах наблюдения
Table 1. Dynamics of laboratory and instrumental parameters during follow-up stages

Показатель / Parameter	При поступлении / At admission	День 13–39 / Days 13–39	Референсные значения, примечания / Reference values, notes
Опухолевые маркеры / Tumor markers			
PIVKA-II	138 мАЕ/мл / 138 mAU/mL	↑ нарастание / ↑ increase	Норма < 40 мАЕ/мл; специфичен для ГЦК, однако повышается при портальной гипертензии [15] / Normal < 40 mAU/mL; specific for HCC, but may be elevated in portal hypertension [15]
Альфа-фетопроtein / Alpha-fetoprotein	В норме / Within normal range	В норме / Within normal range	Норма < 10 нг/мл / Normal < 10 ng/mL
РЭА / CEA	В норме / Within normal range	В норме / Within normal range	Норма < 5 нг/мл / Normal < 5 ng/mL
CA 19-9	В норме / Within normal range	В норме / Within normal range	Норма < 37 Ед/мл / Normal < 37 ng/mL
Вирусологические и иммунологические показатели / Virological and immunological parameters			
HBsAg	Отрицательный / Negative	–	Неактивная стадия ХГВ / Inactive stage of chronic hepatitis B
ДНК ВГВ / HBV DNA	< порога чувствительности / low sensitivity	–	ПЦР-метод / PCR method
Аутоиммунные антитела (ANA, ASMA, LKM) / Autoimmune antibodies (ANA, ASMA, LKM)	Отрицательные / Negative	–	Аутоиммунный гепатит исключен / Autoimmune hepatitis excluded
sIL-2R	Отрицательный / Negative	–	Норма < 710 Ед/мл / Normal < 710 U/mL
Функциональная оценка печени / Liver functional assessment			
ICG R15	17,1 %	–	Норма < 15 %; умеренное снижение резерва / Normal < 15%; moderate reduction of liver reserve
Класс по Чайлду-Пью / Child-Pugh class	A	C (к 67-му дню) / C (by day 67)	Быстрое прогрессирование декомпенсации / Rapid progression of decompensation
Морфология и ИГХ (биопсия шейного л/у (49-й день), ИГХ-заключение (61-й день) / Morphology and IHC (cervical lymph node biopsy on day 49, IHC conclusion on day 61)			
Хромогранин А / Chromogranin A	–	Выраженная позитивность / Strong positivity	Нейроэндокринный маркер / Neuroendocrine marker
Синаптофизин / Synaptophysin	–	Выраженная позитивность / Strong positivity	Нейроэндокринный маркер / Neuroendocrine marker
Ki-67	–	> 90 %	НЭК мелкоклеточного типа (ВОЗ 2019) / Small-cell neuroendocrine carcinoma (WHO 2019)
Митотическая активность / Mitotic activity	–	> 20 митозов/2 мм ² / > 20 mitoses/2 mm ²	Критерий низкодифференцированной НЭК / Criterion for poorly differentiated NEC

Таблица 1 (продолжение). Динамика лабораторных и инструментальных показателей на этапах наблюдения
Table 1 (continued). Dynamics of laboratory and instrumental parameters during follow-up stages

Показатель / Parameter	При поступлении / At admission	День 13–39 / Days 13–39	Референсные значения, примечания / Reference values, notes
Признаки ГЦК/холангиоцеллюлярного рака / Features of HCC/cholangiocarcinoma	–	Не выявлены / Not identified	Альтернативные гистологические варианты исключены / Alternative histological variants excluded
Динамика размера опухоли (визуализация) / Tumor size dynamics (imaging)			
КТ (при поступлении) / CT (at admission)	42 мм / 42 mm	–	Сегменты 8 и 4; случайная находка / Segments 8 and 4; incidental finding
МРТ с гадооксевой кислотой (13-й день) / MRI with gadoxetic acid (day 13)	–	55 мм; тромбоз правой печеночной и передней ветви воротной вены / 55 mm; thrombosis of the right hepatic vein and anterior branch of the portal vein	Нет раннего накопления/вымывания – атипично для ГЦК / No early enhancement/washout – atypical for HCC
Допплер-УЗИ + КТ (18-й день) / Doppler ultrasound + CT (day 18)	–	75 × 67 мм; гиповаскулярная / 75 × 67 mm; hypovascular	Л/у за воротной веной / Lymph nodes behind
ПЭТ/КТ (39-й день) / PET/CT (day 39)	–	> 95 мм; высокое накопление РФП / > 95 mm; high RP uptake	Метастазы: л/у вокруг головки ПЖ, НПВ, аорты; шейный л/у ~20 мм / Metastases: lymph nodes around the pancreatic head, IVC, aorta; cervical lymph
КТ (67-й день) / CT (day 67)	–	Терминальная стадия: тромбоз ЛА, средней и правой печеночных вен, ствола и левой ветви воротной вены; асцит; перитонеальная диссеминация / Terminal stage: thrombosis of the pulmonary artery, middle and right hepatic veins, trunk and left branch of the portal vein; ascites; peritoneal dissemination	Переход на паллиативную терапию / Transition to palliative therapy

Примечание: РФП – радиофармпрепарат; ХГВ – хронический гепатит В; ИГХ – иммуногистохимия; НЭК – нейроэндокринная карцинома; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; РЭА – раковый эмбриональный антиген; ПЖ – поджелудочная железа; НПВ – нижняя полая вена; ЛА – легочная артерия; л/у – лимфатический узел; «–» – исследование не проводилось на данном этапе.

Note: RP – radiopharmaceutical; CHB – chronic hepatitis B; IHC – immunohistochemistry; NEC – neuroendocrine carcinoma; HCC – hepatocellular carcinoma; CEA – carcinoembryonic antigen; IVC – inferior vena cava; PA – pulmonary artery; LN – lymph node; “–” – examination was not performed at this stage.

условия для кумуляции генетических и эпигенетических нарушений. Интеграция ДНК ВГВ в геном клетки-хозяина способна дестабилизировать онкосупрессорные локусы. В данном случае именно хронический гепатит В, по всей видимости, явился ключевым фоновым фактором, обусловившим трансформацию – предположительно нейроэндокринной популяции эпителия желчных протоков или стволовых клеток печени – в злокачественный фенотип.

По данным КТ при поступлении выявлены признаки декомпенсированного цирроза: портальную гипертензию, расширение коллатерального кровотока и спленомегалию. Цирротическая перестройка паренхимы сама по себе является признанным предрасполагающим фактором первичных злокачественных опухолей печени: фиброзное ремоделирование, хронический оксидативный стресс и альтерация стволово-клеточных ниш формируют проонкогенную микросреду. Нарастание портальной

гипертензии по мере прогрессирования опухолевого тромбоза в дальнейшем стало наиболее вероятным объяснением повышения PIVKA-II, что изначально уводило диагностический поиск в направлении ГЦК.

Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия стимулируют активность рецепторов IGF-1R и запускают сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR. Активация этого пути описана при ряде нейроэндокринных новообразований, в том числе панкреатической локализации.

Перенесенный инфаркт миокарда с последующим аортокоронарным шунтированием обусловил длительный прием ацетилсалициловой кислоты, что имело принципиальное значение при оценке риска биопсии и хирургического вмешательства.

Нарушение почечной функции потребовало индивидуального подбора доз и схем лекарственной терапии, а также повлияло на переносимость запланированных платиносодержащих режимов.

Сочетание хронического вирусного гепатита В, цирроза печени и сахарного диабета 2-го типа сформировало патогенетически неблагоприятный

фон, способствовавший возникновению первичной нейроэндокринной карциномы печени и ее агрессивному течению. Поводом для госпитализации послужила быстро нараставшая железодефицитная анемия, выявленная при плановом диспансерном обследовании.

В ходе первичного обследования была выполнена эзофагогастроуденоскопия и ректоколоноскопия. При эндоскопии обнаружены варикозно расширенные вены пищевода и полиповидное образование желудка со склонностью к кровотечению. Гистологическое исследование удаленного методом эндоскопической диссекции слизистой желудочного образования выявило гиперпластический полип без признаков злокачественности. После проведенного лечения анемия регрессировала.

При поступлении также была выполнена обзорная КТ брюшной полости. Помимо признаков декомпенсированного цирроза печени (портальная гипертензия, расширение коллатерального кровотока, спленомегалия), в паренхиме печени в сегментах 8 и 4 было случайно выявлено

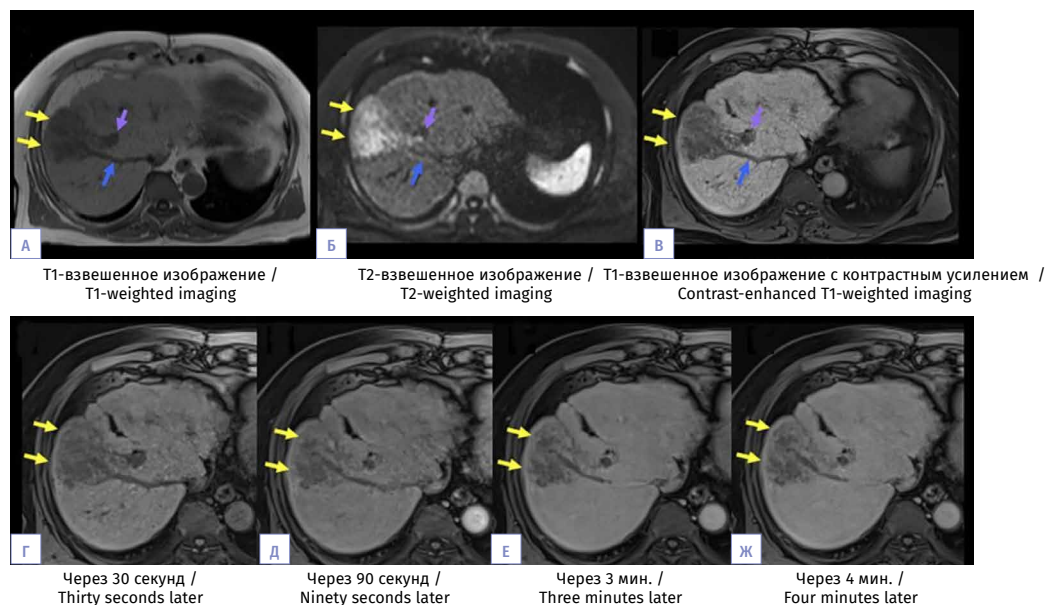


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография печени на 13-й день. Опухолевый узел увеличился до 55 мм (желтые стрелки). Определяются опухолевые тромбы в правой печеночной вене (синие стрелки) и передней ветви воротной вены (фиолетовые стрелки) (А–В). На отсроченных фазах с гадоксетовой кислотой (0,5, 1,5, 3,0 и 4,0 мин) раннее накопление и вымывание контраста отсутствуют (Г–Ж). А – T1-взвешенное изображение: опухоль гипоинтенсивна; Б – T2-взвешенное изображение: опухоль гиперинтенсивна; В – контрастно-усиленное T1-взвешенное изображение: накопления контраста в раннюю фазу не отмечается; Г–Ж – контрастно-усиленное T1-взвешенное изображение (отсроченные фазы).

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the liver on day 13. The tumor lesion increased to 55 mm (yellow arrows). Tumor thrombi are identified in the right hepatic vein (blue arrows) and the anterior branch of the portal vein (purple arrows) (A–B). On delayed phases with gadoxetic acid (0.5, 1.5, 3.0, and 4.0 min), early wash-in and wash-out of contrast are absent (Г–Ж). А – T1-weighted image: the tumor is hypointense; Б – T2-weighted image: the tumor is hyperintense; В – contrast-enhanced T1-weighted image: no contrast enhancement in the early phase is observed; Г–Ж – contrast-enhanced T1-weighted image (delayed phases).

очаговое образование диаметром 42 мм (рис. 1). Поверхностный антиген вируса гепатита В и вирусная ДНК определялись ниже порога чувствительности. Аутоиммунные антитела и растворимый рецептор интерлейкина-2 были отрицательными. Среди опухолевых маркеров обращало на себя внимание повышение PIVKA-II до 138 мАЕ/мл при нормальных значениях РЭА, СА 19-9 и альфа-фетопротеина. Функциональный резерв печени по данным индоцианин-зеленого теста (R15 = 17,1 %) и класс А по Чайлду – Пью свидетельствовали об относительно сохранной функции органа на момент первичной диагностики (табл. 1).

На 13-й день от первичного выявления образования проведена МРТ. К этому моменту опухоль

увеличилась до 55 мм. Значимой находкой стало появление опухолевых тромбов в просвете правой печеночной вены и передней ветви воротной вены. На T1-взвешенных изображениях образование выглядело гипоинтенсивным, на T2-взвешенных – гиперинтенсивным. Контрастное усиление с гадооксетовой кислотой не выявило ни раннего накопления контрастного вещества, ни его вымывания, что принципиально отличало опухоль от типичной картины ГЦК (рис. 2) [13].

К 18-му дню, когда было выполнено доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ) и динамическая КТ, размер образования достиг 75 × 67 мм. При УЗИ опухоль определялась как гиповаскулярная неправильной формы масса с незначительной

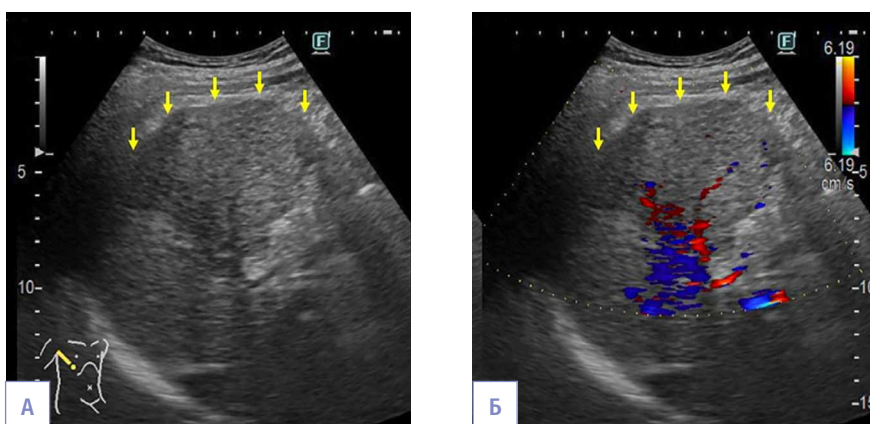


Рис. 3. Ультразвуковое исследование печени на 18-е сутки. В паренхиме печени визуализируется гиповаскулярное образование неправильной формы размером 75 × 67 мм (желтые стрелки) (А). При доплерографии опухоль оценивается как гиповаскулярная, что нетипично для гепатоцеллюлярной карциномы (Б). А – серошкальное ультразвуковое исследование, Б – доплеровское исследование.

Fig. 3. Liver ultrasound examination on day 18. An irregular hypoechoic lesion measuring 75 × 67 mm is visualized in the liver parenchyma (yellow arrows) (A). Doppler examination demonstrated the tumor to be hypovascular, which is atypical for hepatocellular carcinoma (B). A – grayscale ultrasound examination; Б – Doppler examination.

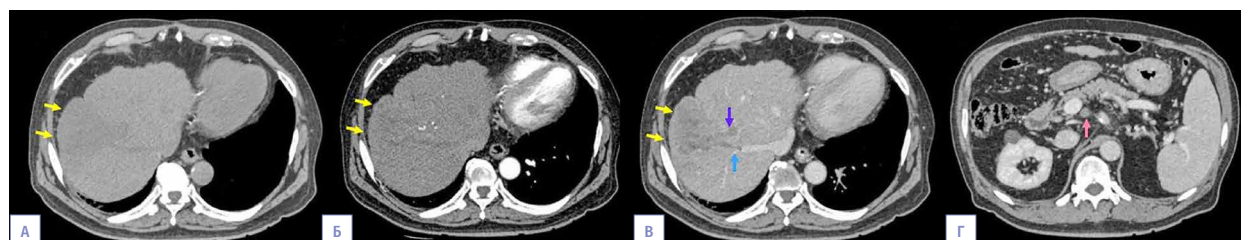


Рис. 4. Компьютерная томография печени на 18-е сутки. Опухоль достигает размеров 75 × 67 мм (желтые стрелки), сохраняется опухолевый тромбоз правой печеночной вены (синяя стрелка) и передней ветви воротной вены (фиолетовая стрелка) (А–В). Визуализируется вновь возникший солитарный увеличенный лимфатический узел позади ствола воротной вены (розовая стрелка) (Г). А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза, Г – равновесная/переходная фаза.

Fig. 4. Computed tomography of the liver on day 18. The tumor reached a size of 75 × 67 mm (yellow arrows), with persistent tumor thrombosis of the right hepatic vein (blue arrow) and the anterior branch of the portal vein (purple arrow) (A–B). A newly enlarged solitary lymph node posterior to the portal vein trunk is visualized (pink arrow) (Г). A – non-contrast phase; Б – arterial phase; В – venous phase; Г – equilibrium/transitional phase.

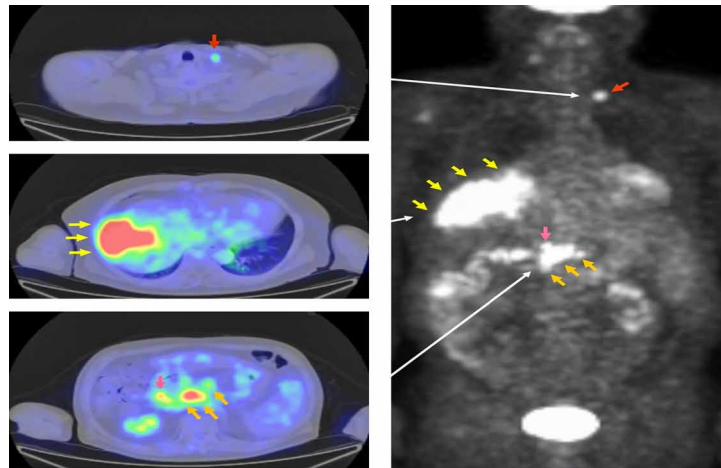


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) на 39-е сутки. Первичный очаг в печени увеличен до 95 мм с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата (желтые стрелки). Сохраняется высокое накопление в лимфатическом узле позади ствола воротной вены (розовые стрелки). Вновь выявленные конгломераты лимфатических узлов с высоким накоплением вокруг головки поджелудочной железы, нижней полой вены и брюшной аорты (оранжевые стрелки). Отдаленный метастаз в шейный лимфатический узел размером 20 мм с высоким уровнем метаболической активности (коричневые стрелки).

Fig. 5. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) on day 39. The primary liver lesion increased to 95 mm with a high level of radiopharmaceutical uptake (yellow arrows). Persistent high uptake is observed in the lymph node posterior to the portal vein trunk (pink arrows). Newly identified conglomerates of lymph nodes with high uptake are visualized around the pancreatic head, inferior vena cava, and abdominal aorta (orange arrows). A distant metastasis to a cervical lymph node measuring 20 mm with high metabolic activity is also identified (brown arrows).

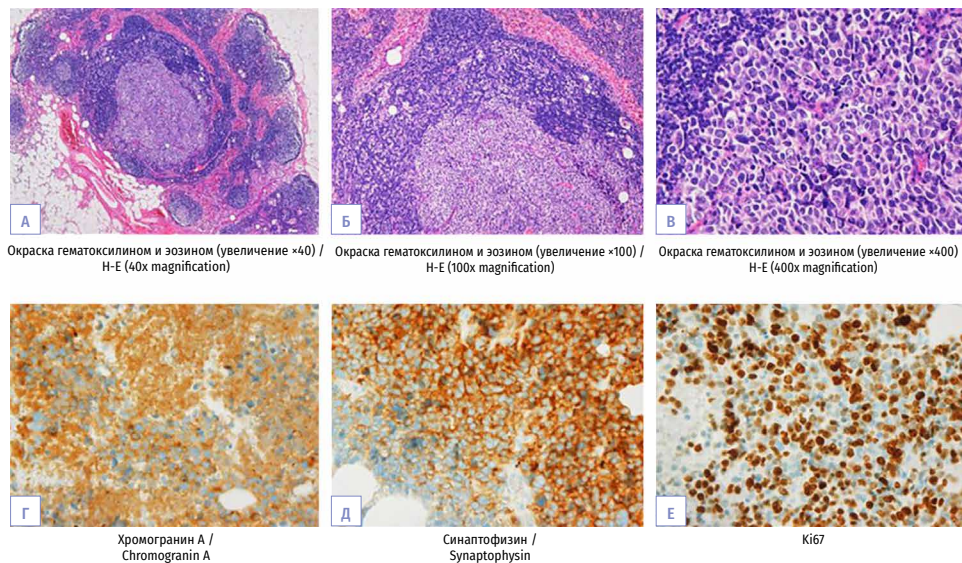


Рис. 6. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика биоптата шейного лимфатического узла. А–В – в ткани лимфатического узла шеи определяется метастаз низкодифференцированной мелкоклочеточной нейроэндокринной карциномы с высокой митотической активностью (>20 митозов на 2 мм²). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение ×40, ×100 и ×400). Г – положительная иммуногистохимическая реакция клеток опухоли с хромогранином А. Иммуногистохимическое исследование (увеличение ×400); Д – положительная иммуногистохимическая реакция клеток опухоли с синаптофизин. Иммуногистохимическое исследование (увеличение ×400); Е – высокая пролиферативная активность клеток опухоли: индекс Ki-67 превышает 90 %. Иммуногистохимическое исследование (увеличение ×400).

Fig. 6. Morphological and immunohistochemical characteristics of the cervical lymph node biopsy specimen. A–B – metastatic poorly differentiated small-cell neuroendocrine carcinoma with high mitotic activity (>20 mitoses per 2 mm²) is identified in the cervical lymph node tissue. Hematoxylin and eosin staining (magnification ×40, ×100, and ×400). Г – positive immunohistochemical staining of tumor cells for chromogranin A. Immunohistochemical examination (magnification ×400); Д – positive immunohistochemical staining of tumor cells for synaptophysin. Immunohistochemical examination (magnification ×400); Е – high proliferative activity of tumor cells: Ki-67 index exceeds 90 %. Immunohistochemical examination (magnification ×400).

внутренней васкуляризацией, что позволило расценить ее как гиповаскулярную (рис. 3). При динамической КТ характер контрастирования был подтвержден, дополнительно был обнаружен единственный увеличенный лимфатический узел позади ствола воротной вены (рис. 4).

На 39-й день наблюдения для оценки распространенности процесса выполнено ПЭТ/КТ исследование. Первичный очаг к этому моменту достиг 95 мм в диаметре и демонстрировал высокий уровень накопления радиофармпрепарата. Помимо ранее выявленного лимфатического узла позади воротной вены, были обнаружены массивно увеличенные лимфатические узлы вокруг головки поджелудочной железы, нижней полой вены и брюшной аорты. Одновременно появился одиночный увеличенный шейный лимфатический узел диаметром около 20 мм со значительным накоплением препарата (рис. 5).

Клиническая ситуация на тот момент была расценена как подозрение на сочетанное поражение с ГЦК или холангиоцеллюлярным раком, хотя ви-

зуализационные признаки не вполне соответствовали ни одному из этих диагнозов. Для морфологической верификации наименее рискованным и наиболее доступным объектом был признан шейный лимфатический узел. На 49-й день под общей анестезией выполнена его хирургическая резекция. Интраоперационно лимфатический узел был увеличен до 50 мм и имел мягкую консистенцию.

Гистологическое исследование удаленного материала выявило низкодифференцированную злокачественную опухоль с более чем 20 митозами на 2 мм². Иммуногистохимически определялась выраженная позитивность к хромогранину А и синаптофизину. Индекс Ki-67 превысил 90 %. (рис. 6). Признаков ГЦК или холангиоцеллюлярного рака обнаружено не было. Итоговый диагноз на 61-й день – первичная нейроэндокринная карцинома печени мелкоклеточного типа, стадия T4N1M1 IVB. Параллельно были заказаны тесты на микросателлитную нестабильность и панельное генетическое тестирование, однако результаты не успели поступить.

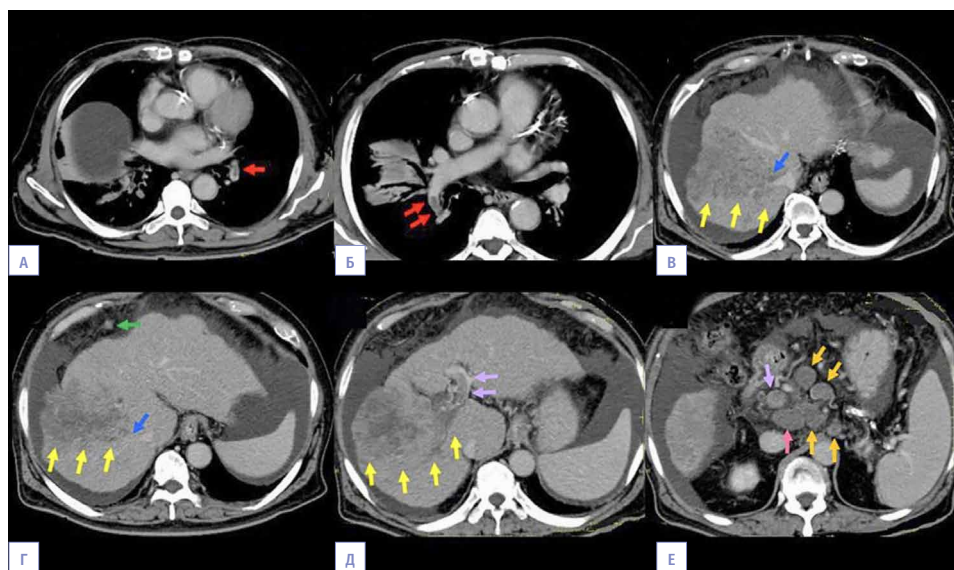


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости на 67-е сутки. А, Б – визуализируются вновь возникшие тромботические массы в легочной артерии (красные стрелки); В, Г – дальнейшее увеличение первичного опухолевого узла (желтые стрелки). Прогрессия опухолевого тромбоза с распространением на правую и среднюю печеночные вены (синие стрелки). Вновь выявленный очаг внутрибрюшной диссеминации (зеленая стрелка). Д, Е – увеличение метастатических лимфатических узлов (розовые и оранжевые стрелки). Распространение опухолевого тромбоза на ствол и левую ветвь воротной вены (фиолетовые стрелки). Определяется появление массивного асцита. А-Е – компьютерная томография с контрастным усилением.

Fig. 7. Computed tomography of the chest and abdominal organs on day 67. А, Б – newly developed thrombotic masses are visualized in the pulmonary artery (red arrows); В, Г – further enlargement of the primary tumor lesion is observed (yellow arrows). Progression of tumor thrombosis with extension into the right and middle hepatic veins (blue arrows). A newly identified focus of intra-abdominal dissemination is visualized (green arrow). Д, Е – enlargement of metastatic lymph nodes is observed (pink and orange arrows). Tumor thrombosis extends into the trunk and left branch of the portal vein (purple arrows). Massive ascites is also identified. А-Е – contrast-enhanced computed tomography.

На 67-й день пациент был госпитализирован для проведения системной химиотерапии платино-содержащими схемами (цисплатин/карбоплатин в комбинации с этопозидом в качестве первой линии) [11]. Однако при поступлении по данным КТ шеи, грудной и брюшной полости была зафиксирована терминальная стадия заболевания. Выявлены тромбозы легочной артерии, дальнейшее увеличение первичного узла и всех метастатических лимфатических узлов, распространение опухолевого тромбоза на среднюю и правую печеночные вены, а также на ствол и левую ветвь воротной вены. Дополнительно определялся массивный асцит и признаки диссеминации по брюшине (рис. 7). Класс цирроза по Чайлду – Пью к этому времени соответствовал классу С. С учетом тяжести состояния была начата паллиативная симптоматическая терапия. Пациент скончался на 82-й день после первичного выявления опухоли. Аутопсия не выполнялась, окончательное суждение о первичном характере опухоли основывалось на данных комплексного прижизненного обследования, включавшего эндоскопию, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай примечателен сразу в нескольких отношениях. Прежде всего, крайне важен сам факт первичности опухоли. Поскольку печень является наиболее распространенным местом метастатического поражения при нейроэндокринных новообразованиях других локализаций [14], установить диагноз «первичная нейроэндокринная карцинома печени» можно лишь методом исключения. Для этого необходим весь комплекс диагностических методов: эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта и толстой кишки, динамическая КТ нескольких зон, МРТ гепатобилиарной зоны и ПЭТ/КТ [8]. В нашем случае полноценное обследование было выполнено, и никакого другого источника обнаружено не было.

Как было отмечено ранее, этиология ПНКП окончательно не установлена. Применительно к нашему наблюдению наиболее вероятным представляется стволово-клеточное или эктопическое происхождение опухоли, поскольку оба этих механизма ассоциированы с быстрым прогрессированием [5]. Этим же может объясняться и столь агрессивное течение, зафиксированное в данном случае.

Диагностика на всех этапах была затруднена нетипичными признаками. Считается, что контрастно-усиленная КТ при ПГНЭН в артериальной фазе

нередко выявляет гипervasкулярный характер образования, схожий с ГЦК [15]. Однако в нашем наблюдении этого не было: при проведении КТ и МРТ раннего накопления и вымывания контраста выявить не удалось. Более того, повышение PIVKA-II, являющегося специфическим маркером ГЦК [13], первоначально уводило диагностический поиск в ложном направлении. По всей видимости, повышение этого маркера объяснялось не связью с ГЦК, а нарастанием портальной гипертензии по мере распространения опухолевого тромбоза в воротную вену. Подобный механизм повышения PIVKA-II при злокачественных опухолях, не являющихся ГЦК, описан в литературе [16]. В исследовании Yang X. R. и соавт. практически все ПГНЭН лишены таких признаков, как сосудистые и билиарные тромбы, которые присутствовали в нашем случае [15].

Вопрос о характере метастазирования тоже стоит рассмотреть отдельно. При ГЦК отдаленные лимфогенные метастазы хорошо известны и могут поражать самые неожиданные зоны – ротовую полость, кожу, сердце, селезенку, тонкую кишку. В нашем случае сначала появился одиночный лимфатический узел позади воротной вены без поражения регионарных гепатодуоденальных лимфоузлов, а затем шейный лимфоузел. Подобный характер метастазирования «через ступень» при интактных регионарных узлах скорее указывает на гематогенное распространение. Гематогенное лимфогенное метастазирование является неблагоприятным прогностическим фактором.

Индекс Ki-67 в нашем наблюдении превысил 90 %, что является одним из наиболее высоких показателей, когда-либо описанных при ПНКП. Именно Ki-67 считается наиболее надежным маркером для прогнозирования течения заболевания и выбора режима химиотерапии [6]. При показателе более 5 % настоятельно рекомендуются платиносодержащие режимы, в первую очередь комбинация цисплатина (карбоплатина) с этопозидом, во второй линии – с иринотеканом [11]. Следует, однако, признать, что стандартизированной схемы химиотерапии для ПНКП на сегодняшний день не существует ввиду крайней редкости данной нозологии и ограниченности высококачественных доказательных данных [4].

Прогностические биомаркеры для ПНКП фактически отсутствуют. Единственным исключением остается Ki-67. В нашем наблюдении опухоль продуцировала PIVKA-II, что, по всей видимости, является первым описанным случаем PIVKA-II-позитивной ПНКП с молниеносным клиническим течением.

Необходимо рассмотреть практический вопрос определения диагностической стратегии для установления диагноза. Пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем или контролем КТ могла бы ускорить морфологическую верификацию, однако несет риск внутрибрюшного кровотечения и диссеминации. Именно этим обусловлен выбор в пользу удаления шейного лимфатического узла как наиболее безопасного и доступного объекта для гистологического исследования. При этом очевидно, что более ранняя морфологическая диагностика потенциально способствовала бы началу химиотерапии в более сжатые сроки. Sambataro D. и соавт. подчеркивают, что для оптимизации терапевтической стратегии при опухолях печени с нейроэндокринным компонентом критически важна биологическая характеристика опухоли, полученная как можно раньше [5].

Важно учитывать дифференциальный диагноз со смешанными нейроэндокринно-нечерноэндокринными новообразованиями (MiNEN). Нечерноэндокринный компонент MiNEN в более чем 90 % случаев представлен аденокарциномой, хотя встречается и ГЦК [8]. По всей видимости, именно MiNEN определяет крайне неблагоприятный прогноз при смешанных опухолях [9]. В нашем наблюдении ни в первичной опухоли, ни в метастатическом лимфатическом узле неччерноэндокринного компонента выявлено не было, что позволяет квалифицировать данный случай как «чистую» ПНКП.

Что касается лучевой диагностики, ее роль при ПГНЭН трудно переоценить. Гистологического исследования одного лишь первичного очага может быть недостаточно, чтобы отличить первичную опухоль от метастатической. В этой связи ПЭТ/КТ играет ключевую роль в поиске экстрапеченочного первичного источника. Однако даже весь комплекс современных визуализационных методов не гарантирует своевременного диагноза при нетипичной картине заболевания, как это было в нашем случае.

Верификация диагноза не гарантирует возможности своевременного начала лечения. В представленном наблюдении системная платиносодержащая химиотерапия (комбинация цисплатина или карбоплатина с эпопозидом) рассматривалась в качестве первой линии лечения после получения иммуногистохимического заключения (61-й день). Однако к моменту планируемой госпитализации для начала химиотерапии (67-й день) у пациента уже развилась

терминальная стадия заболевания: массивный опухолевый тромбоз легочной артерии, печеночных и воротных вен, асцит, перитонеальная диссеминация, а также декомпенсация цирроза печени. С учетом крайне тяжелого соматического статуса и высокого риска токсических осложнений (гематологическая, гепато- и нефротоксичность на фоне хронической болезни почек и цирроза) от проведения системной химиотерапии было решено отказаться в пользу паллиативной симптоматической терапии. Таким образом, стремительное прогрессирование заболевания и быстрое ухудшение состояния пациента не позволили провести системную химиотерапию ввиду отсутствия достаточного временного промежутка между морфологической верификацией диагноза и развитием терминальной стадии.

Описанный клинический случай ПНКП мелкоклеточного типа демонстрирует возможность крайне агрессивного течения этого редкого заболевания. Динамика опухолевого процесса за 82-дневный период демонстрирует переход от случайно диагностированного очага размером 42 мм до терминальной стадии с множественными отдаленными метастазами, тромбозом крупных сосудов и перитонеальной диссеминацией. Стремительное прогрессирование, атипичная лучевая картина и повышение PIVKA-II на фоне явных признаков портальной гипертензии существенно осложнили своевременную диагностику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении в печени быстро растущего образования без типичных признаков ГЦК необходимо рассмотреть вероятность ПНКП в рамках дифференциальной диагностики и без промедления выполнить морфологическую верификацию диагноза. Повышение PIVKA-II не должно однозначно трактоваться как специфический маркер ГЦК, особенно в условиях выраженной портальной гипертензии. При низкодифференцированных нейроэндокринных карциномах, особенно мелкоклеточного типа с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 >55 %), стандартом первой линии являются платиносодержащие режимы (цисплатин/карбоплатин в комбинации с эпопозидом). Раннее получение гистологического материала и безотлагательное начало химиотерапии остаются основными инструментами, потенциально способными повлиять на прогноз при данной патологии.

Список источников / References

1. Song JE, Kim BS, Lee CH. Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2016 Aug 16;4(8):243–247. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v4.i8.243>
2. Ghattas S, Al Bitar J, Chahine G, Kamar F, Haddad M, Wakim R. Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: A Case Report and Literature Review. *Case Reports Hepatol*. 2024 Feb 26;2024:9181560. <https://doi.org/10.1155/2024/9181560>
3. Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, et al. Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver. *J Clin Pathol*. 2017 Jul;70(7):563–570. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203941>
4. Wang Q, Zhang J, Xu L, Li X, Lu Y, Chen S, Jin Q. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma with colon adenoma: A case report with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Jun;95:107176. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107176>
5. Sambataro D, Bellavia S, Di Mattia P, Centonze D, Emmanuele C, Bonasera A, et al. Combined Neuroendocrine Carcinoma and Hepatocellular Carcinoma of the Liver: Systematic Literature Review Suggests Implementing Biological Characterization to Optimize Therapeutic Strategy. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 22;17(7):1074. <https://doi.org/10.3390/cancers17071074>
6. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–185. <https://doi.org/10.1159/000443167>
7. Klimstra D., Kloppel G., La Rosa S., Rindi G. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.
8. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, McNamara MG. Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *J Clin Med*. 2020 Jan 19;9(1):273. <https://doi.org/10.3390/jcm9010273>
9. Li YF, Zhang QQ, Wang WL. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Study. *Med Sci Monit*. 2020 Jul 11;26:e923375. <https://doi.org/10.12659/msm.923375>
10. Shi C, Zhao Q, Dai B, Xie F, Yang J. Primary hepatic neuroendocrine neoplasm: Long-time surgical outcome and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11764. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011764>
11. Fernández-Ferreira R, Romero-López U, Robles-Aviña JA, Rivas-Mendoza UN, González-Camacho C, Valero-Gómez A, et al. Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinoma with Metastasis to the Mesentery: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2023 Aug 22;16(1):681–697. <https://doi.org/10.1159/000533199>
12. Tuan Linh L, Minh Duc N, Tu Minh H, Ngoc Cuong N, Thu Ha V, Luan DT, et al. Primary hepatic neuroendocrine tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Jun 1;2021:20-0220. <https://doi.org/10.1530/edm-20-0220>
13. Collettini F, Elkilany A, Seta MD, Steffen IG, Collettini JM, Penzkofer T, et al. MR imaging of hepatocellular carcinoma: prospective intraindividual head-to-head comparison of the contrast agents gadoxetic acid and gadoteric acid. *Sci Rep*. 2022 Nov 3;12(1):18583. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23397-1>
14. Jeph S, Gupta S, Yedururi S, Daoud TE, Stanietzky N, Morani AC. Liver Imaging in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *J Comput Assist Tomogr*. 2024 Jul-Aug 01;48(4):577–587. <https://doi.org/10.1097/rct.0000000000001576>
15. Yang XR, Li YL, Li ZY, Chai XM. Primary hepatic neuroendocrine neoplasms: imaging characteristics and misdiagnosis analysis. *Front Oncol*. 2024 May 14;14:1391663. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1391663>
16. Tian S, Chen Y, Zhang Y, Xu X. Clinical value of serum AFP and PIVKA-II for diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2023 Jan;37(1):e24823. <https://doi.org/10.1002/jcla.24823>

Информация об авторах:

Тарасов Максим Сергеевич – ассистент кафедры «Физиология человека» Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9075-998X>, eLibrary SPIN: 7631-6800, AuthorID: 1247341

Агафонова Алёна Игоревна ✉ – студентка 3 курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3359-2929>

Соломанина Ольга Олеговна – к.м.н., доцент кафедры «Физиология человека» Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9037-0375>, eLibrary SPIN: 8150-2420, AuthorID: 672989

Микуляк Надежда Ивановна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой «Физиология человека» Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-5781>, eLibrary SPIN: 5278-7302, AuthorID: 383444, Scopus Author ID: 55904922500

Information about authors:

Maxim S. Tarasov – Assistant, Department of Human Physiology, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9075-998X>, eLibrary SPIN: 7631-6800, AuthorID: 1247341

Alyona I. Agafonova ✉ – 3rd-year student, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3359-2929>

Olga O. Solomanina – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9037-0375>, eLibrary SPIN: 8150-2420, AuthorID: 672989

Nadezda I. Mikulyak – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Human Physiology, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-5781>, eLibrary SPIN: 5278-7302, AuthorID: 383444, Scopus Author ID: 55904922500

Вклад авторов:

Тарасов М. С. – научное руководство, концепция и дизайн исследования, написание и редакция текста;

Агафонова А. И. – литературный поиск, обработка и анализ материала, написание и редакция текста;

Соломанина О. О. – научное руководство, анализ и интерпретация данных;

Микуляк Н. И. – научное руководство, анализ и интерпретация данных.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Tarasov M. S. – scientific supervision, concept and design of the study, writing and editing of the manuscript;

Agafonova A. I. – literature search, processing and analysis of material, writing and editing of the manuscript;

Solomanina O. O. – scientific supervision, data analysis and interpretation;

Mikulyak N. I. – scientific supervision, data analysis and interpretation.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained for the publication of the description of clinical observation.

Funding: this work was not funded.