

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.1-006.86

Злокачественный карциноидный синдром в кардиологической практике: литературная справка и описание клинического случая

*Е. З. Голухова, Э. С. Полякова, Г. Е. Чеботарева, О. А. Жаданова**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН;

*Городская клиническая больница № 31, Москва

Злокачественный карциноидный синдром является относительно редко встречающейся разновидностью нейроэндокринных опухолей, характерной особенностью которого является поражение клапанного аппарата сердца с вовлечением трикуспидального клапана и клапана легочной артерии. В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения карциноидного синдрома в условиях кардиологического стационара, а также в качестве примера приводится описание клинического случая.

Ключевые слова: карциноидный синдром, серотонин, гистамин, гастрин, АКТГ, брадикинин, мотилин, нейрокинин-А, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, соматостатин.

Злокачественный карциноидный синдром объединяет совокупность симптомов, возникающих у пациентов с метастазированием карциноидных опухолей. Впервые это заболевание было описано Oberndorfer в 1907 г., и само название «карциноид» — подобный злокачественной опухоли — было дано, чтобы дифференцировать эти опухоли от обычных злокачественных новообразований [13]. Однако уже в 1950 г. выяснилось, что карциноид может гистологически иметь все характерные черты злокачественных опухолей; тем не менее название прочно закрепилось в медицинской терминологии.

Эмбриологически карциноидные опухоли развиваются из нейроэндокринных клеток, относящихся к системе APUD, и чаще всего происходят из APUD-клеток кишечника. Особенности карциноидных опухолей описываются «правилом третьей»: в 1/3 случаев они множественные,

в 1/3 случаев дают отдаленные метастазы, в 1/3 — сочетаются с другими злокачественными образованиями.

Собственно карциноидный синдром проявляется в виде сочетания эпизодов «приливов» и покраснения лица, многократными (до 10 и более в сутки) эпизодами диареи и у ряда пациентов — повторяющимися эпизодами бронхообструкции по типу приступов бронхиальной астмы [8, 9]. Злокачественный характер с диссеминацией процесса наблюдается примерно у 10% больных с данным заболеванием. По происхождению первичная опухоль чаще всего локализуется в аппендиксе (35%), подвздошной кишке (28%), прямой кишке (13%) и бронхах (13%). В целом по распространенности в популяции заболевание представляется довольно-таки редким: например, в США регистрируется 7–8 случаев заболеваемости карциноидным синдромом в год, что составляет приблизительно

5 случаев на миллион населения. Однако не следует забывать о том, что абсолютное большинство карциноидов протекает бессимптомно до тех пор, пока опухоль не метастазирует в печень. Вся коварность этого заболевания состоит в том, что продуцируемые опухолью биологически активные продукты APUD (главным из которых является брадикинин), попадая в портальный кровоток, эффективно нейтрализуются печенью. И лишь при метастазировании карциноида в печень у продуктов секреции карциноидных клеток появляется доступ в системный кровоток, где они и оказывают свое действие. По статистике, в 0,5–0,75% аутопсий обнаруживаются клинически себя никак не проявлявшие карциноидные опухоли. Интересно, что большинство карциноидных опухолей аппендикса имеют доброкачественный характер, в то время как остальные первичные локализации отличаются более злокачественным течением. После появления метастазов в печени дальнейший процесс метастазирования может осуществляться практически в любом органе: описаны случаи метастазов в легких, костях, коже.

Клиническая картина во многом определяется патофизиологическими особенностями биологически активных субстанций, продуцируемых карциноидными опухолями, главными представителями которых являются серотонин, гистамин, гастрин, АКТГ, брадикинин, мотилин, нейрокинин-А, вазоактивный интестинальный пептид, инсулин, глюкагон и другие [10]. Так, эпизоды «приливов» и покраснения лица, бронхokonстрикции объясняются эффектом серотонина и гистамина; серотонин также потенцирует вазодилатацию и гипотонию, нарушение агрегации тромбоцитов; в дополнение к вышеописанным симптомам, у таких пациентов нередко наблюдается синдром телеангиоэктазии. Диарейный синдром связан с гиперпродукцией вазоинтестинального пептида и других кишечных пептидов

и может проявляться частыми (более 20) эпизодами жидкого стула, что может приводить к выраженным электролитным расстройствам [3]. Нарушение нормального кровоснабжения кишечника приводит к развитию реактивного спаечного процесса, кинкингу и развитию кишечной непроходимости. Действие гормонов группы проопиомеланоанокортинов (энкефалин, эндорфин, АКТГ) также вносит свой вклад в проявления заболевания.

Одним из часто встречающихся (порядка 50–60% случаев) и в то же время наименее изученных проявлений карциноидного синдрома является поражение клапанного аппарата сердца [1]. До сих пор не существует какого-либо объяснения того, почему селективно поражается клапанный аппарат именно правых отделов сердца, причем для трикуспидального клапана больше характерен фиброз и деформация створок, приводящие к его недостаточности, в то время как пролиферация соединительнотканых элементов фиброзного кольца легочной артерии чаще всего обуславливает стеноз [11]. Такое комбинированное поражение приводит не только к диастолической (из-за недостаточности трикуспидального клапана), но и к систолической (из-за стеноза легочной артерии) перегрузке правых отделов сердца, что манифестирует проявлениями сердечной недостаточности в большом круге кровообращения: отеками, гепатомегалией, сниженной толерантностью к нагрузкам.

Другими, менее специфическими проявлениями карциноидного синдрома являются слабость, склонность к гипотонии, сердцебиения, астенизация больного.

Диагностика карциноидного синдрома основана на лабораторных и визуализационных технологиях. Как правило, первым этапом является выявление метаболитов 5-гидроксииндолацетиловой кислоты (метаболита 5-гидрокситриптамина – предшественника синтеза APUD гормонов) в суточной моче. В норме этот показатель составляет 0–8,9 мг/дл, для карциноидного

синдрома характерны значения порядка 25 мг/дл и более. Также используется определение концентрации биогенных аминов — серотонина, гистамина, катехоламинов в плазме крови или форменных элементах (например, тромбоцитах). Целесообразно также определять уровни гастрина, АКТГ, хромографина А [12]. В редких случаях используют провокационные тесты с алкоголем (10 грамм спирта перорально), кальцием или катехоламинами. После того, как лабораторные данные подтверждают диагностически значимое повышение концентрации карциноид-специфичных биологически активных субстанций, приступают к поиску локализации опухолевого процесса. Самым надежным методом из визуализационных методов диагностики является сцинтиграфия с йодин-131 диэтиламинпентаацетатом (ДТРА) или с октреотидом, меченым короткоживущими изотопами. Также используются методы КТ, МРТ, ПЭТ, колоноскопии, УЗИ. После установления локализации опухоли или метастазов проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием (метод иммуногистохимии позволяет выявить антитела к антихромографину А, что считается специфичным для карциноида).

К сожалению, лечение карциноидного синдрома в настоящее время остается преимущественно паллиативным, направленным на контроль симптомов. Иногда представляется возможным хирургическое удаление опухоли (при условии отсутствия метастазирования). Описаны также случаи трансплантации печени у больных с карциноидным синдромом [4]. Из методов симптоматического лечения основным является применение соматостатина [2, 6] или (предпочтительней) его синтетического аналога октреотида. Эти препараты в большинстве случаев позволяют эффективно уменьшить клинические симптомы заболевания (приливы, диарейный синдром и другие), однако крайне редко вызывают регрессию опухолевого процесса. Интерферон-альфа, напротив, спосо-

бен затормозить прогрессирование опухоли [7], однако, к сожалению, его эффективность в большинстве случаев носит временный характер, к тому же прием этого препарата сопровождается выраженными побочными эффектами и плохой переносимостью. Из средств вспомогательной симптоматической терапии применяют H_1 - и H_2 -блокаторы, альфа-1-блокаторы, нутритивную поддержку, коррекцию водно-электролитных нарушений. Эффективность радио- и химиотерапии также невысока — хорошие результаты достигаются в 20–30% случаев.

Тем не менее, прогноз у пациентов со злокачественным карциноидным синдромом относительно благоприятный по сравнению с другими злокачественными опухолями: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 67%. Часто причиной смерти являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (декомпенсация) или кишечная непроходимость [14].

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки Ш., 41 года, проходившей обследование и лечение в отделении неинвазивной аритмологии НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.

Больная поступила к нам в отделение с жалобами на ощущение дискомфорта и боли в правом подреберье, тяжесть в животе после еды, многократный (до 8 раз в сутки) неоформленный стул; одышку при минимальной физической нагрузке. Также у пациентки отмечалось посинение губ (особенно при наклоне туловища вперед), частые эпизоды покраснения лица, ощущение «приливов», утомляемость, общая выраженная слабость.

Анамнез настоящего заболевания: пациентка считает себя больной в течение последних 6 месяцев, когда после перенесенного стресса отметила постепенное ухудшение состояния, вначале появились «приливы», затем присоединился диарейный синдром (до 10–15 эпизодов жидкого стула в сутки). Пациентка похудела на 6 кг

за последние полгода. Последние 2 месяца стала отмечать появление отеков на ногах, значительно снизилась толерантность к физическим нагрузкам. Больная вначале была госпитализирована в городскую клиническую больницу № 31 г. Москвы, где после выявления множественных очаговых образований в печени была направлена на дообследование в НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина, где и был впервые установлен диагноз злокачественного карциноида печени. При ЭхоКГ был обнаружен порок сердца, в связи с чем рекомендовано обследование в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.

Объективный статус при поступлении: состояние ближе к средней степени тяжести. Гипостеничного телосложения, рост 161 см, вес 58 кг. Кожные покровы бледные, тургор снижен. На коже обеих голеней (больше справа) – ретикулярный рисунок по типу сетчатого ливеда. Отмечается цианоз губ, акроцианоз. Обращает на себя внимание дилатация и пульсация наружных яремных вен. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца

приглушены, ритмичные. Над проекцией трикуспидального клапана выслушивается пандиастолический шум градации 3/6, во втором межреберье слева – негрубый систолический шум градации 2/6. АД – 95/65 мм рт. ст. ЧСС – 95 уд/мин. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень выходит из-под края реберной дуги на 7 см, поверхность ее бугристая. Небольшая пастозность голеней.

Данные инструментальных методов обследования. ЭКГ: ритм – синусовая тахикардия с ЧСС 95 уд/мин, ЭОС отклонена вправо, $PQ=0,16$; $QRS=0,08$; $QT=0,320$. Гипертрофия и перегрузка правого предсердия. *Неполная блокада ПНПГ. Признаки гипертрофии и перегрузки ПП и ПЖ* (рис. 1).

Эхокардиография: КСР – 2,6 см, КДР – 3,7 см, КДО ЛЖ – 85 мл, КСО ЛЖ – 34 мл, ФВ ЛЖ – 64%, ЛП – 2,7 см. Митральный и аортальный клапаны структурно не изменены. Отмечается выраженная дилатация правых отделов (рис. 2). *Трикуспидальный*



Рис. 1. ЭКГ больной со злокачественным карциноидным синдромом: неполная блокада ПНПГ; признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца.

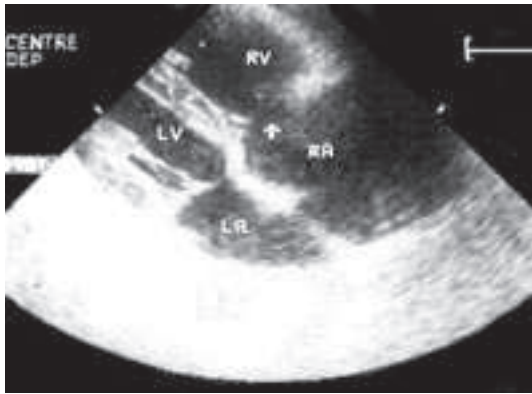


Рис. 2. ЭхоКГ у пациентки Ш.: выраженная дилатация ПП и ПЖ.

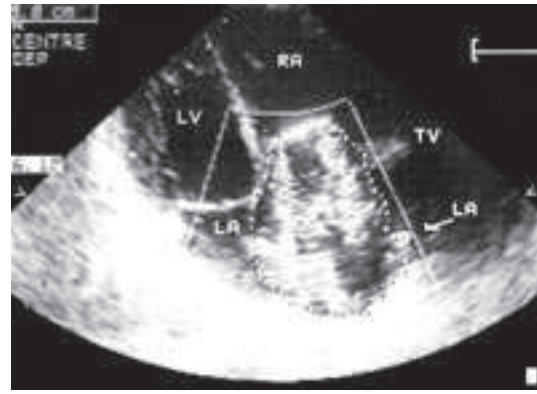


Рис. 3. ЭхоКГ у пациентки Ш. Цветное доплеровское картирование: тотальная трикуспидальная недостаточность.

клапан: створки уплотнены, ограничены в подвижности, септальная створка практически неподвижна. Недостаточность на ТК 4+ (рис. 3), ФК ТК – 37 мм. Пиковый градиент на ТК – 12 мм рт. ст. *Клапан легочной артерии:* ФК – 17 мм, регургитация 2+, градиент на ЛА – 37 мм рт. ст. (умеренно выраженный стеноз и недостаточность ЛА) (рис. 4). Отмечается парадоксальное движение МЖП, незначительная сепарация листков перикарда по АВ-борозде (до 3 мм).

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, без свежих инфильтративных и очаговых теней. Легочный рисунок не изменен. Корни структурны, синусы свободны. Сердце увеличено в размерах за счет правых отделов, КТИ 56%.

КТ органов брюшной полости (выполнена на базе ГКБ № 31 г. Москвы). В брюшной полости определяется выпот. Печень увеличена в размерах, с четкими неровными контурами, структурно с наличием множественных округлой формы очагов пониженной плотности размерами от 10 до 35 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь в размерах не увеличен, стенки его не утолщены. Поджелудочная железа визуализируется фрагментарно. Селезенка в размерах не увеличена, контуры ее четкие. Надпочечники, почки, паранефральная клетчатка структурно не изменены. Лим-

фатические узлы визуализируются в области ворот печени и парааортально ниже почечных ножек.

Заключение: асцит, множественные метастазы печени.

УЗИ брюшной полости: печень увеличена в размерах – косой вертикальный размер 167 мм (норма до 150 мм), толщина левой доли 86 мм (норма до 60 мм); контур ровный, край бугристый, эхоструктура паренхимы печени грубо неоднородна за счет множественных очаговых образований от 5 до 50 мм в диаметре, эхогенность значительно изменена. Очаги неправильной округлой формы, неоднородной структуры, различной степени интенсивности эхосигнала, аваскулярные, с зонами роста по периферии (рис. 5). В отдельных местах (5–7 сегменты) отмечается отеснение и частичное сдавление мелких ветвей печеночных притоков нижней полой вены. Достоверных УЗ-признаков портальной гипертензии не выявлено. Поджелудочная железа в размерах не увеличена: толщина головки 26 мм, тела 18 мм, хвоста 23 мм (норма толщины головки до 32 мм, тела до 22 мм, хвоста до 26 мм); контур головки неровный, четкий; эхоструктура гетерогенно-неоднородная, эхогенность повышена, распределена неравномерно. Дополнительные образования: в проекции головки визуализируется очаг неправильной округлой

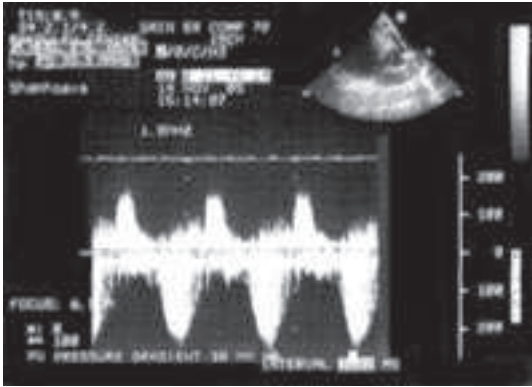


Рис. 4. ЭхоКГ у пациентки Ш. Постоянно-волновая доплерография (контрольный объем установлен в легочной артерии) — градиент на клапане ЛА 37 мм рт. ст.



Рис. 5. УЗИ брюшной полости у пациентки Ш. — множественные очаговые образования в печени.

формы, сниженной эхогенности, аваскулярный, размерами 9×10×12 мм. Вирсунгов проток не расширен: 1–2 мм (норма до 3 мм). В брюшной полости значительное количество свободной жидкости (в горизонтальном положении толщина слоя в проекции пространства Моррисона до 55–60 мм) (рис. 6).

Заключение: УЗ-признаки увеличения печени, ее вторичного поражения (множественные очаговые изменения различной степени интенсивности, занимающие более 60% объема печени), объемного образования в проекции головки поджелудочной железы, асцита.

Гистологическое исследование пунктата (рис. 7) объемного образования печени: комплексы опухоли, по строению соответствующие типичному карциноиду.

Гастроскопия: выраженный очаговый поверхностный гастрит желудка.

Колоноскопия: эндоскопическая картина очагового колита.

Данные лабораторных методов обследования при поступлении:

ОАК: гемоглобин — 10⁹ г/л; гематокрит — 0,41, эритроциты — 4,1×10⁹, тромбоциты — 247; лейкоциты — 4,2; сегментоядерные — 34; палочкоядерные — 4; эозинофилы — 1; лимфоциты — 49; моноциты — 12.

Биохимическое исследование крови: Na — 143 ммоль/л, К — 5,07 ммоль/л, мочевины — 3,0 ммоль/л; креатинин — 97 мкмоль/л;



Рис. 6. УЗИ брюшной полости у пациентки Ш. — асцит и очаговое образование (наиболее крупное из всех) шестого сегмента печени.

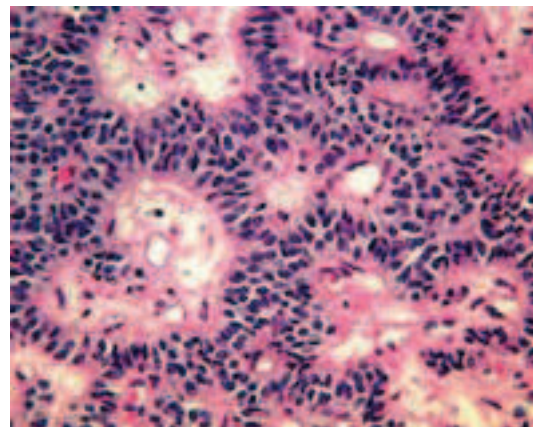


Рис. 7. Гистологическое исследование (чрескожная пункционная биопсия печени у пациентки Ш.)

Признаки типичного злокачественного карциноидного синдрома: гормонотропирующие клетки с признаками атипии, центрально локализованным крупным ядром и цитоплазмой, заполненной гормонотропирующими гранулами, что имеет характерный вид «соли и перца».

глюкоза – 4,58 ммоль/л; общий белок – 67 г/л; альбумин – 37 г/л, билирубин общий – 38,42 мкмоль/л, АЛТ – 20 Е/л, АСТ – 30 Е/л.

Серотонин плазмы крови – 3530,5 нг/мл (норма 30–200), хромографин А – 2267 Ед/л (норма 2–18), гастрин-17 – 3,8 пм/мл (норма менее 18), инсулин – 11,5 мкЕд/мл (норма 21–30).

На основании клинической картины, данных лабораторных исследований (значительное повышение уровней серотонина и хромографина А) и визуализационных методов исследования (КТ, УЗИ) больной был выставлен диагноз: *злокачественный карциноидный синдром с поражением клапанного аппарата сердца: тотальная недостаточность трикуспидального клапана, стеноз и недостаточность легочной артерии II ст. Сердечная недостаточность II ФК по NYHA. Асцит. Множественные метастазы печени.*

Пациентке была начата терапия октреотидом (100 мг 2 раза в сутки, подкожно), параллельно с курсом интерферона-α (5 млн ЕД через день), назначено симптоматическое лечение Н₁- и Н₂-блокаторами, диуретиками, небольшими дозами сердечных гликозидов. Проводилась коррекция водно-электролитных и алиментарных нарушений (дополнительное питание специализированными смесями). За время терапии в стационаре уменьшились явления сердечной недостаточности, удалось скорректировать анемию, гипопропротеинемию, гипоальбуминемию. На фоне проводимой терапии сандостатином уменьшился диарейный синдром (до 3–4 раз в сутки), больная отметила значительное уменьшение частоты «приливов».

Таким образом, карциноидный синдром является редкой патологией, по сути, системного характера, особенностью которой является изолированное поражение клапанного аппарата правых отделов сердца. Поэтому зачастую именно симптомы, связанные с поражением сердца,

заставляют пациентов искать медицинской помощи. Знание особенностей клиники и диагностики карциноидного синдрома позволит практическим врачам рекомендовать адекватную терапию данного заболевания и улучшить качество жизни таких пациентов.

Литература

1. Anderson A. S., Krauss D., Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease // *Amer. Heart J.* – 1997. – Vol. 134, № 4. – P. 693–702.
2. Antonelli A., Gambuzza C., Bertoni F., Baschieri L. Treatment of the carcinoid syndrome with somatostatin, salmon calcitonin, or octreotide // *Clin. Ther.* – 1992. – Vol. 14, № 2. – P. 178–184.
3. Caprotti R., Angelini C., Mussi C. et al. Gastrointestinal carcinoids. Prognosis and survival // *Minerva Chir.* – 2003. – Vol. 58, № 4. – P. 523–528, 529–532.
4. Frilling A., Rogiers X., Knofel W. T., Broelsch C. E. Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors // *Digestion.* – 1994. – Vol. 55 (Suppl. 3). – P. 104–106.
5. Granerus G., Lindell S. E., Waldenstrom J. et al. Histamine metabolism in carcinoidosis // *Lancet.* – 1966. – Vol. 1 (7449). – P. 1267–1268.
6. Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasing carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment // *Digestion.* – 1994. – Vol. 55 (Suppl. 3). – P. 60–63.
7. Joensuu H., Kumpulainen E., Grohn P. Treatment of metastatic carcinoid tumour with recombinant interferon alfa // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28A, № 10. – P. 1650–1653.
8. Maton P. N. The carcinoid syndrome // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260, № 11. – P. 1602–1605.
9. Metcalfe D. D. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis // *Allergy Asthma Proc.* – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 21–24.
10. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors // *Digestion.* – 2000. – Vol. 62 (Suppl. 1). – P. 51–58.
11. Mollet N. R., Dymarkowski S., Bogaert J. MRI and CT revealing carcinoid heart disease // *Eur. Radiol.* – 2003. – Vol. 13 (Suppl. 4). – P. L14–18.
12. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 151–160.
13. Santacore L., Balducci L. Malignant carcinoid syndrome. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic2649.htm>.
14. Warner R. R. Diagnosis, treatment and management of carcinoid cancer. Personal communication – Carcinoid Symposium, May 11, 2000. Available at: www.carcinoid.org/index.shtml.

Поступила 30.01.2007