

А. А. Королева<sup>1</sup>, В. С. Одинец<sup>1</sup>, Ю. Л. Журавков<sup>2</sup>, А. Ю. Журавкова<sup>2</sup>

## ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

*В статье приведено описание клинического случая карциноидного синдрома, диагностические трудности. Также приведены современные подходы для диагностики заболевания.*

**Ключевые слова:** карциноидный синдром, клинический случай.

A. A. Koroleva, V. S. Odinets, Y. L. Zhuravkov, A. Y. Zhuravkova

### DIFFICULT PATH TO THE DIAGNOSIS: A CLINICAL CASE OF A CARCINOID SYNDROME

*The description of a carcinoid syndrome clinical case with its diagnostic difficulties is resulted in the article. Also modern approaches for disease diagnostics are cited.*

**Key words:** carcinoid syndrome, clinical case.

Несмотря на то, что практикующие врачи хорошо понимают, что злокачественные опухоли вызывают не только местные симптомы, но и оказывают многочисленные воздействия на весь организм в целом, диагностика карциноидного синдрома вызывает определенные трудности.

Карциноидный синдром развивается у пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями и, как правило, метастазами в печень и обусловлен воздействием гуморальных факторов, таких как полипептиды, биологические амины и простагландины, вызывающих типичные гормональные синдромы. Гистологическое строение опухоли впервые описано в 1888 г. O. Lubarsch. В 1907 г. S. Oberndorfer впервые использовал термин «карциноид» для обозначения опухолей кишечника с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением. Более полная гистологическая и гистохимическая характеристика карциноидов была дана в 50-х гг. XX в. группой исследователей под руководством A. Waldenstrom.

Приблизительно у 8–10 % пациентов с хорошо дифференцированными нейроэндокринными опухолями развивается карциноидный синдром, при этом наиболее часто опухоль локализуется в желудочно-кишечном тракте (68 %) и легких (28 %), реже – в яичниках, яичках и почках. В последние годы наблюдается рост заболеваемости этой па-

тологии. По данным регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в США с 1.09 до 5.25/100,000 с 1973 по 2004 годы. Увеличение выявления карциноидного синдрома в последнее время обусловлено не только истинным ростом, но и улучшением диагностики за счет роста числа эндоскопических и томографических исследований. Есть этнические и гендерные различия по распространенности. Заболевание чаще встречается у афроамериканцев по сравнению с европейцами (6.46 против 4.6/100,000). Уровень заболеваемости несколько выше у мужчин. Чаще пациенты болеют в возрасте от 55 до 60 лет. Большинство случаев являются изолированными спорадическими формами, хотя в некоторых случаях опухоль развивается в рамках семейных форм (синдром множественных эндокринных неоплазий). Поэтому должны проводиться обследование не только пациента, но и скрининг патологии у ближайших родственников.

Эмбриологически карциноидные опухоли развиваются из нейроэндокринных клеток, относящихся к APUD- системе (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Биологическая характеристика опухоли зависит от клеток-предшественников, анатомической локализации и секреторной функции. Коварство нейроэндокринных опухолей в том, что они, как правило, не проявляются клинически до появления отдаленных метастазов или развития карциноидного синдрома.

К развитию карциноидного синдрома приводит попадание биологически активных аминов и пептидов в большой круг кровообращения. Обычно, они инактивируются печенью. Однако, в случаях нейроэндокринных опухолей с метастазами в печень, эти биологически активные вещества попадают в большой круг кровообращения из-за нарушения функции печени. Реже карциноидный синдром встречается у пациентов без метастазов в печень при наличии первичной опухоли кишечника с обширными забрюшинными метастазами, бронхиальным раком или опухолью яичников, которые выделяют биоактивные вещества непосредственно в большой круг кровообращения.

На сегодняшний день описано около 40 гормональных маркеров, которые могут вызывать этот синдром. Наиболее часто встречается серотонин, гистамин, тахикинины, калликреины и простагландины. При этом, продукция опухолью какого-то биологически активного вещества не является стабильным параметром: некоторые опухоли могут вырабатывать несколько гормонов, а в других случаях при прогрессировании заболевания спектр вырабатываемых веществ меняется.

Большинство симптомов обусловлены воздействием серотонина, который является продуктом метаболизма триптофана. В физиологических условиях только 1 % пищевого триптофана преобразуется в серотонин. Но у пациентов с нейроэндокринными опухолями до 70 % триптофана метаболизируется в серотонин. В дальнейшем серотонин подвергается окислению в печени с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), которая выделяется почками. До 90 % серотонина содержится в желудочно-кишечном тракте, где он принимает участие в регуляции моторики и секреции слизи, приводя при избыточной секреции к диарее. Поскольку у пациентов с нейроэндокринными опухолями большая часть триптофана преобразуется в серотонин, возникает его дефицит и, как следствие, нарушение образования ниацина. Клинически это проявляется развитием пеллагры с дерматитом, деменцией и поносом. Так как в легких и начальных отделах ЖКТ (глотка, пищевод) отсутствует фермент ароматическая L-аминодекарбоксилаза, который отвечает за конверсию 5-гидрокси-триптофана в серотонин, при опухолевом поражении этих отделов не происходит избыточной

секреции серотонина. Простагландины также вызывают усиление моторики и продукции слизи, что дополнительно обуславливает развитие диареи и электролитных нарушений. Другие клинические проявления в виде приливов и гиперемии верхней половины туловища, бронхokonстрикции объясняют воздействием серотонина и гистамина. Серотонин также потенцирует вазодилатацию и гипотонию, нарушение агрегации тромбоцитов. Приливы и гиперемия лица могут быть обусловлены вазодилатирующим эффектом тахикининов (субстанция P, нейрокинин A, нейропептид K. Избытком гистамина объясняют зуд кожи.

Клиническая картина карциноидного синдрома разнообразна и может проявляться приливами и гиперемией кожных покровов, диареей и развитием синдрома мальабсорбции, болями в животе, тахикардией, телеангиэктазиями, бронхоспазмом, одышкой, развитием пеллагры (вторична из-за дефицита ниацина) и поражением сердца. Пациентов может беспокоить повышенная потливость, отечность кожи, крапивница, зуд и сухость кожи, слезотечение, головные боли (иногда по типу мигрени), парестезии и бессонница. Часто меняется эмоциональный фон, появляются плаксивость, повышенная возбудимость, «страх смерти», депрессия. В некоторых случаях выявляется хроническая анемия. Разнообразие клинической симптоматики затрудняет своевременную диагностику, может ошибочно оцениваться как проявления менопаузы, неврозов, СРК, пищевой аллергии, бронхиальной астмы или пептической язвы и приводит к направлению к различным узким специалистам. В среднем диагноз устанавливается через 5–7 лет от появления симптомов, когда уже происходит диссеминация процесса. Иногда диагноз бывает случайной находкой при аутопсии.

Приливы наиболее характерный симптом карциноидного синдрома и встречается приблизительно в 85 % случаев. Пациенты их описывают как внезапное появление чувства жара, темно-красный цвет кожи лица, шеи, верхней половины туловища длительностью от 30 секунд до 30 минут. Эпизоды развиваются спонтанно или после приема пищи, употребления алкоголя, стресса, пальпации печени или анестезии. Могут сопровождаться учащенным сердцебиением, изменением артериального давления (чаще снижение), периорбитальными отеками и усиленным слезотечением.

Поносы встречаются приблизительно в 80 % случаев, характеризуются частыми (до 30 раз в день) эпизодами жидкого водянистого стула без примеси крови, могут сопровождаться болями в животе, но не всегда связаны с приливами.

Практически у 50 % пациентов развивается поражение сердца, некоторые авторы приводят данные о патологических изменениях до 70 % случаев. Выявляются участки фиброза в эндокарде, в том числе клапанов, поражаются ветви аорты и легочной артерии. Клинические проявления включают признаки сердечной недостаточности или поражения клапанов. Чаще поражаются правые камеры сердца. Характерен фиброз и деформация створок трехстворчатого клапана, и, как следствие, выраженная трикуспидальная регургитация. С другой стороны, пролиферация соединительнотканых элементов фиброзного кольца легочной артерии чаще всего обуславливает стеноз. Такое комбинированное поражение приводит к развитию не только систолической, и диастолической сердечной недостаточности. Пациенты будут жаловаться на одышку, снижение толерантности к физической нагрузке, отеки, увеличение печени, асцит. Значительно реже (в 10–210 % случаев) наблюдается поражение клапанного аппарата левых камер сердца. Особенно это характерно при локализации опухолевого процесса в легких. Поражение сердца является одной из основных причин гибели пациентов с карциноидным синдромом. Около 5 % случаев выявляются миокардиальные метастазы. Описаны единичные случаи метастазов в проводящую систему.

Грозным осложнением карциноидного синдрома является карциноидный криз. Возникает чаще спонтанно, но может провоцироваться хирургическими вмешательствами; анестезией; приемом препаратов, повышающих уровень гормонов; химиотерапией, радиофармтерапией, применение которых вызывает разрушение опухоли и выброс биологически активных веществ в системный кровоток. В клинической картине наблюдаются снижение артериального давления (реже гипертонический криз), тахикардия, нарушения ритма, приливы, удушье, дисфункция ЦНС, которые приводят к смерти.

Бронхоспазм встречается относительно редко, приблизительно в 10–20 % случаев. Проявляется одышкой и приступами удушья, связанными с приливами. Может быть ухудшение при использовании  $\beta_2$ -агонистов.

Из-за длительной вазодилатации могут образовываться телеангиэктазии. Обычно они располагаются на носу, верхней губе и в области скул. Более редкие проявления включают пеллагру, дистрофию мышц, обструкцию уретры из-за ретроперитонеального фиброза.

В диагностике карциноидного синдрома очень важен системный подход. При наличии клинических признаков необходимо определение специфических маркеров и проведение визуализации с использованием эндоскопических методов (включая капсульную эндоскопию), компьютерной и магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии и в некоторых случаях ПЭТ. При выявлении очагов проводится биопсия с гистологическим исследованием, основанным на иммуногистохимии.

Нейроэндокринные опухоли можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче у пациентов с вышеописанной клинической картиной.

Хромогранин А – ранний маркер карциноидных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы (до 90 % карциноидных опухолей секретируют). Повышение характерно в равной степени для функционирующих и нефункционирующих опухолей, для спорадических новообразований и при синдроме множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1-го типа. Кроме диагностики, определение хромогранина А используется для мониторинга терапии. Нужно учитывать, что могут быть ложноположительные результаты у пациентов с хроническим гастритом, нарушением функции почек, применении ингибиторов протонной помпы.

К специфическим биохимическим маркерам карциноидного синдрома относится определение серотонина и 5-ГИУК. Уровень серотонина в плазме крови зависит от локализации, размеров и степени дифференцировки опухоли. 5-ГИУК мочи – продукт распада серотонина, и, так же как серотонин, является маркером карциноидного синдрома и связанного с ним кардиального и перитонеального фиброзов. Повышение уровня хромогранина А и 5-ГИУК мочи более чем в 90 % случаев указывает на наличие остаточных либо метастатических опухолей. Длительное повышение 5-ГИУК > 75 мкмоль/сутки часто выявляется при карциноидной болезни сердца.

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки К. 41 года, которая

находилась на лечении в ревматологическом отделении МОКБ с жалобами на чувство жжения в области голени и бёдер, одышку, приступообразное покраснение лица, шеи, передней грудной стенки, отёки на нижних конечностях. Считает себя больной около пяти лет, когда появились вышеперечисленные симптомы. Неоднократно обследовалась и лечилась амбулаторно, дважды – стационарно (без эффекта, диагноз не был установлен). В связи с изменениями, выявленными при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза, неоднократно обследовалась в НИИ онкологии и медицинской радиологии. В ревматологическое отделение госпитализирована для исключения системного заболевания соединительной ткани.

При объективном осмотре состояние пациентки врачом оценено как удовлетворительное. Кожа лица ярко-красного цвета. Плотные отёки и гиперемия кожи стоп, голени, бёдер. Множественные телеангиоэктазии в области лица, туловища, верхних конечностей. Постоянно набухшие шейные вены. В лёгких дыхание вазиккулярное. Тоны сердца приглушены, границы смещены вправо, пансистолический шум на основании мечевидного отростка, усиливающийся на вдохе, систолический шум во II–III межреберье у левого края грудины. АД 130/85 мм рт. ст., ЧСС-88 в одну минуту. Печень + 10–12 см., плотная, поверхность неровная.

Данные лабораторных исследований: общий анализ крови, мочи, СРБ, билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, протеинограмма, коагулограмма, иммунограмма, липидный спектр, проба Реберга, АНФ, LE-клетки, РФ, ЦИК без особенностей.

Данные инструментальных методов исследований:

- ЭКГ – умеренная синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.
- Рентгеноскопия органов грудной клетки – признаки гипертрофии правого желудочка, лёгкие без особенностей.
- Рентгеноскопия желудка – Пищевод проходим, несколько расширен, рельеф слизистой сохранён, умеренный эзофагит. Желудок, луковица 12-перстной кишки без особенностей.
- ФГДС – эндоскопическая картина гастропатии, дуодено-гастральный рефлюкс.

- УЗИ печени – правая доля печени – 189 мм, левая – 112 мм, очаговые образования кистозно-солидной структуры с максимальными размерами 123x70 мм, парааортальные лимфоузлы пониженной эхогенности 10–18 мм. Селезёнка – 107x37 мм.



Рис. 1. Очаговое образование печени

- УЗИ органов малого таза – в левом яичнике определяется гипозоногенное неоднородное образование с гиперэхогенными включениями 9 и 24 мм. По задней стенке матки узел 16x12 мм. Заключение: терато-дермоидное образование левого яичника. Миома матки.



Рис. 2. Образование левого яичника

- ЭхоКГ – Фиброзированы створки трикуспидального клапана и клапана лёгочной артерии. Замыкательная функция трёхстворчатого клапана резко нарушена, клапан «зияет» (ревергентация)

IV ст.). Уплотнены стенки лёгочного ствола (фиброз). Стеноз лёгочной артерии ( $V_{max}$  потока 2,2 м/сек., градиент давления 19,4 мм рт.ст.). Дилатированы правые камеры сердца, гипертрофирован правый желудочек (передняя стенка 8–9 мм).

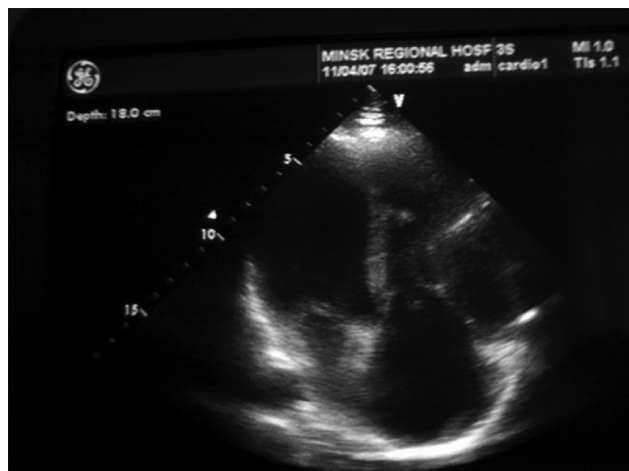


Рис. 3. Дилатированные правые отделы сердца

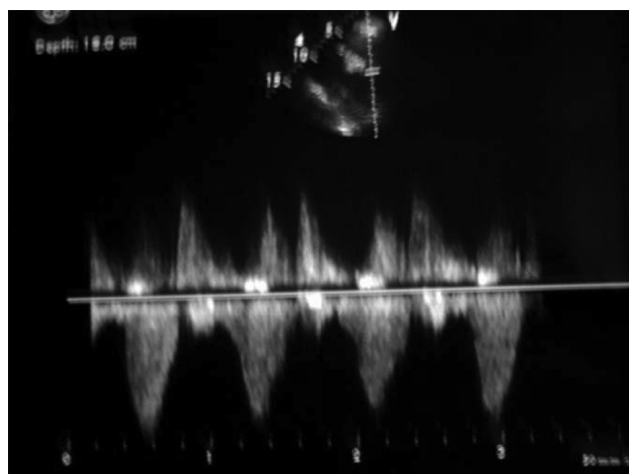


Рис. 4. Выраженная трикуспидальная регургитация

- Р-компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза. В печени – множественные кистозно- солидные образования от 1,8 до 7,0 см. Единичные увеличенные парааортальные лимфоузлы. В малом тазу позади матки дермоидное образование до 43 мм. В матке – миоматозные узлы. Заключение: КТ- картина вторичных изменений в печени. Дермоидные образования органов малого таза. Миома матки.

- Ректороманоскопия – хронический колит, хронический геморрой.

- Ирригоскопия – изменений нет.
- Колоноскопия – в зоне печёночного угла просвет толстой кишки сужен, определяется полиповидное образование на широком основании, рядом с ним рассеянные полиповидные образования 0,2–0,3 см. Взята биопсия. Заключение: Нельзя исключить неопластический процесс. Заключение по гистологическому исследованию материала из образования в зоне печёночного угла толстой кишки: карциноидная опухоль толстой кишки.

В анализе мочи на 5-ГИУК отмечено превышение референсных значений более чем в 2 раза (рис. 5).

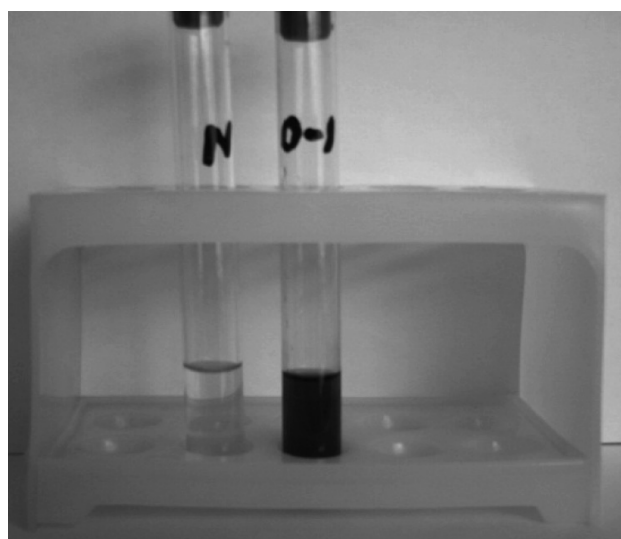


Рис. 5. Результат исследования на 5-ГИУК

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: Карциноидная опухоль печёночного изгиба толстой кишки с множественными метастазами в печень и яичники. Карциноидный синдром с выраженными фиброзными изменениями трёхстворчатого клапана и клапана лёгочной артерии, трикуспидальная недостаточность (регургитация IV ст.), стеноз лёгочной артерии. IIIA ст. (ФКIII).

Таким образом, карциноидный синдром является сложно диагностируемой патологией. Знание особенностей клинической картины и современных методов диагностики карциноидного синдрома позволит практически врачам своевременно распознать это заболевание и улучшить прогноз жизни таких пациентов.

## Литература

1. Aluri, V., Dillon J, S. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017 Sep; 46(3):669–677.

2. Pasieka, J. L., Longman, R. S., Chambers, A. J., Rorstad, O., Rach-Longman K., Dixon E. Cognitive impairment associated with carcinoid syndrome. *Ann. Surg.* 2014 Feb; 259(2):355–9.

3. Riechelmann, R. P., Pereira, A. A., Rego, J. F., Costa, F. P. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *TherAdv Med Oncol.* 2017 Feb;9(2): 127–137.

4. Yao, J. C, Hassan, M, Phan A., Dagohey, C., Leary, C. Mares, J. E., Abdalla, E. K., Fleming, J. B., Vauthey J. N., Rashid, A., Evans, D. B. One hundred years after «carcinoid» : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):3063–72.

Поступила 09.07.2019 г.