

Клиническое проявление нейроэндокринной опухоли – карциноидная болезнь сердца

Ф. Р. Акилджонов¹, Ю. И. Бузиашвили¹, Э. У. Асымбекова¹, Е. В. Артамонова^{2,3,4}, Э. Ф. Тугеева¹, Д. Р. Ахмедов¹, А. В. Басанец¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Карциноидная болезнь сердца (КБС) является редким проявлением карциноидного синдрома, но в конечном итоге возникает у большинства пациентов и является основной причиной сердечно-сосудистой летальности. Известно, что развитие КБС представляет собой негативный прогностический фактор у пациентов с прогрессирующими нейроэндокринными опухолями. Механизм патофизиологии КБС остается недостаточно изученным. Прогресс в ранней диагностике и совершенствование терапевтических подходов за последнее десятилетие позволили снизить госпитальную летальность у данной когорты пациентов. В данном клиническом случае мы обобщаем клинические особенности обследования, лечения КБС и демонстрируем современные патогенетические аспекты развития данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карциноидная болезнь сердца, нейроэндокринная опухоль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Clinical manifestation of neuroendocrine tumor – carcinoid heart disease

F. R. Akildzhonov¹, Yu. I. Buziashvili¹, E. V. Artamonova^{2,3,4}, E. U. Asymbekova¹, E. F. Tugeeva¹, D. R. Akhmedov¹, A. V. Basanets¹

¹National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Carcinoid heart disease (CHD) is a rare manifestation of the carcinoid syndrome, but eventually occurs in most patients and is a major cause of cardiovascular mortality. The development of CHD is known to be a negative prognostic factor in patients with advanced neuroendocrine tumors. The mechanism of CHD pathophysiology remains poorly understood. Progress in early diagnosis and improvement of therapeutic approaches over the last decade has reduced hospital mortality in this cohort of patients. In this clinical case we summarize clinical features of the examination, treatment of and demonstrate modern pathogenetic aspects of the development of this condition.

KEYWORDS: carcinoid heart disease, neuroendocrine tumor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой разнородную группу опухолей, которые чаще всего возникают в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе. Применяя классификацию Всемирной организации здравоохранения, морфологически различают две группы НЭН: высокодифференцированные, также называемые нейроэндокринными опухолями (НЭО), и низкодифференцированные, так называемые нейроэндокринные карциномы (НЭК) [1]. Большинство НЭО прогрессируют в течение длительного времени, обычно манифестируя яркими клиническими проявлениями

сердечно-сосудистых осложнений, связанных с высокой опухолевой массой. Заболеваемость карциноидными опухолями в общей популяции составляет примерно 1–5 на 100 тысяч человек. Эти новообразования возникают из энтерохромаффинных клеток. Подавляющее большинство опухолей являются высокодифференцированными и менее 10% – низкодифференцированными [2].

Карциноидный синдром (КС) – комплекс симптомов, возникающих в результате гормональной активности опухолей из клеток диффузной эндокринной системы (ДЭС, АПУД-системы). КС чаще всего встречается у пациентов

с метастазами опухоли в печени, но может возникать и при локализованных местнораспространенных формах заболевания. Карциноидная болезнь сердца (КБС) является редким проявлением КС, но в конечном итоге возникает у большинства пациентов и является основной причиной сердечно-сосудистой летальности [3]. При КБС развивается бляшковидное фиброзное утолщение эндокарда клапанов сердца, поражающее преимущественно трикуспидальный клапан, что приводит к дисфункции правого желудочка и клинической декомпенсации. Классически КБС может присутствовать у 40–50% пациентов с КС, однако благодаря внедрению новых лекарственных препаратов, таких как аналоги соматостатина, наблюдается снижение частоты этого осложнения до 20% [4]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы ассоциировано с плохим отдаленным прогнозом: кумулятивная 3-летняя выживаемость составляет 31%, что вдвое меньше по сравнению с пациентами без КБС [5]. Клиническая картина индуцируется массивным высвобождением биоактивных пептидов опухолевой тканью (преимущественно серотонина) в системный кровоток, что обычно происходит при метастазах в печени. Симптомокомплекс напрямую зависит от локализации поражения структур сердца; наиболее типична правосторонняя сердечная недостаточность, вторичная по отношению к поражению трикуспидального клапана. Патофизиология КБС изучена недостаточно, однако хроническое воздействие чрезмерного количества циркулирующего серотонина считается одним из главных механизмов. Поскольку наличие КБС представляет собой независимый негативный прогностический фактор у пациентов с прогрессирующими НЭО, существует потребность в ранней диагностике и усовершенствовании лечебных подходов. Данный клинический случай представлен с целью демонстрации современных патогенетических аспектов и диагностического алгоритма у пациента с КБС.

Клинический случай

Пациент П., 67 лет, поступил в клинко-диагностическое отделение НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева с клиническими проявлениями сердечной и коронарной недостаточности. У пациента в анамнезе длительное течение артериальной гипертензии, целевые цифры АД не достигнуты, постоянная антигипертензивная терапия не инициирована. Из конкурирующей патологии акцентирует на себя внимание нейроэндокринная опухоль G1 с метастазами в печени (динамическое наблюдение и системная терапия в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина). Целенаправленно госпитализирован в клинко-диагностическое отделение для выполнения комплексной диагностики сердечно-сосудистой системы, определения дальнейшей тактики лечения, подбора оптимальной медикаментозной терапии и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед проведением курсов химиотерапии.

При поступлении состояние пациента тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена декомпенсацией сердечной недостаточности. Сознание сохранено. Активность лимитирована из-за одышки. Окраска кожных покровов бледная. Видимые слизистые оболочки розовые, отечность нижних конечностей в средней трети голени. Визуализируется набухание ярем-

ных вен с положительным гепатоюгулярным рефлюксом. SpO₂ – 86%. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений – 24 в минуту. Дыхание жесткое. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Шумы сердца: голосистолический шум на мечевидном отростке, усиливающийся при вдохе. ЧСС – 105 ударов в минуту. АД – 90/60 мм рт. ст. Печень увеличена на 3 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Живот несколько напряженный, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. По данным неинвазивной диагностики, ЭКГ-ритм синусовый, правильный. ЧСС – 105 ударов в минуту. ЭОС вертикальная. Признаки гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), гипертрофии правого желудочка. Достоверных ишемических изменений сегмента ST не выявлено. По данным Эхо-КГ: порок трикуспидального клапана – недостаточность (тяжелая). Створки уплотнены, экскурсия ограничена. Дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана – 39 мм. Значительная дилатация правых отделов сердца. ПП – 53–57 мм, площадь предсердия – 34,5 см², объем – 150 мл, индексированный объем – 82,9 мл/м². Систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) – 1,4 см. Систолическая скорость трикуспидального кольца по данным тканевой доплерографии – 8,7 см/с. Размер правого желудочка – 34 мм. Расчетное систолическое давление в ПЖ – 45 мм рт. ст. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена (фракция выброса – 46%, КДО – 50 мл, КСО – 27 мл) (рис. 1). По данным инвазивной коронарографии, выявлено поражение ствола ЛКА 70%, сужение в устье ОВ: 50%. По клинко-лабораторным методам исследований, увеличение показателей общего билирубина до 22,4 мкмоль/л и прямого билирубина – 10 мкмоль/л, NT-proBNP – 1327 пг/мл, ST 2–31 пг/мл. Учитывая данные комплексного обследования, клинические проявления коронарной и сердечной недостаточности, прогностически неблагоприятное поражение ствола левой коронарной артерии, было принято решение о выполнении ЧКВ со стентированием ствола левой коронарной артерии и огибающей ветви (рис. 2). В ходе текущей госпитализации пациенту подобрана оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности, на фоне которой отмечается стабилизация клинического статуса. Пациенту планируется проведение курсов химиотерапии, на основании комплексной диагностики стратифицированы риски сердечно-сосудистых осложнений перед ее проведением – высокий риск развития кардиотоксичности (HFA-ICOS). Пациент направлен для дальнейшего лечения онкопатологии. В ходе дальнейшего мониторинга: пациент прошел восемь курсов химиотерапии. При динамическом наблюдении на фоне подобранной медикаментозной терапии у пациента отсутствует нарастание трикуспидальной недостаточности.

Обсуждение

За последнее десятилетие успехи ранней диагностики и совершенствование терапевтических подходов позволили снизить госпитальную летальность у данной когорты пациентов. Симптомы КС обусловлены избыточной секрецией вазоактивных веществ, продуцируемых НЭО, основным агентом среди которых является серотонин. Патогенез фиб-

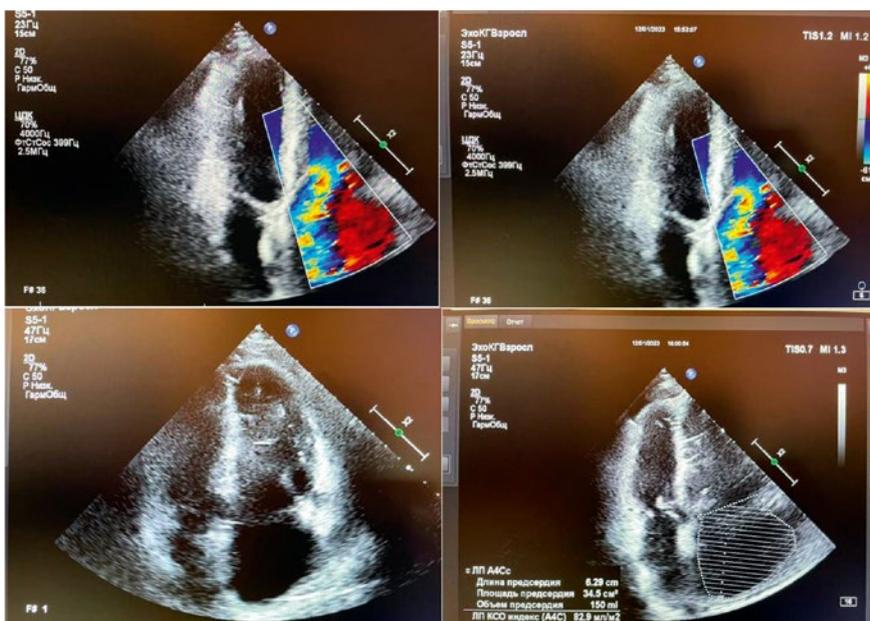


Рисунок 1. Утолщение и укорочение створок трикуспидального клапана. Несмыкание створок ТК в систолу. Трикуспидальная недостаточность – тяжелая. Дилатация правых отделов сердца (четырёхкамерное сечение).

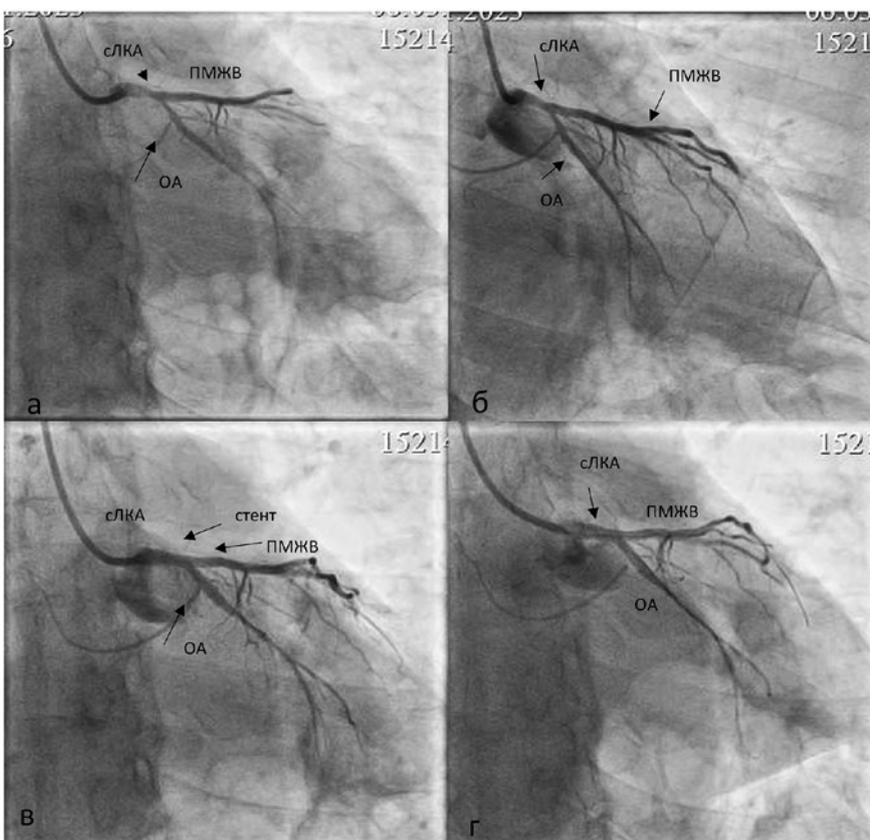


Рисунок 2. Чрескожное коронарное вмешательство: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ствола левой коронарной артерии с переходом на обгибающую артерию под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (а, б, в, г). Примечание: слКА – ствол левой коронарной артерии; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; ОА – обгибающая артерия.

роза при КБС до конца не изучен, однако считается, что фиброз обусловлен действием серотонина, факторов роста и других пептидов, секретируемых нейроэндокринными опухолевыми клетками, но эти факторы не действуют независимо друг от друга. Секретируемые нейротрансмиттеры играют различные патофизиологические роли и включают простагландины, гистамин, тахикинин и калликреин. Серотонин обнаружен в энтерохромаффинных клетках желудоч-

но-кишечного тракта, где он регулирует функцию гладкой мускулатуры кишечника, и в нейронах центральной нервной системы, которая отвечает за регуляцию и координацию деятельности организма человека и его взаимодействие с окружающей средой. Серотонин подвергается деградации под действием печеночной моноаминоксидазы, симптомы не развиваются до тех пор, пока метастазы в печени не вызовут развитие цитолитического синдрома. Ферментативная инактивация серотонина легочной моноаминоксидазой в легких защищает структуры левых отделов сердца. Серотонин может стимулировать фиброгенез, что приводит в большинстве случаев к фиброзу трикуспидального клапана, что проявляется развитием у 90 % умеренной или тяжелой трикуспидальной регургитации [6]. Отличительным признаком КБС является отложение эндокардиальных бляшек на поверхности створок клапана, хорд, папиллярных мышц, камер сердца и в интима легочных артерий и аорты. Образование бляшек вызвано нерегулируемым окислительным стрессом и ремоделированием, в дальнейшем приводящих к аномальной продукции внеклеточного матрикса, фиброзом, ангиогенезом и кальцификацией, что в конечном итоге приводит к структурной деформации клапана. Хроническое воздействие чрезмерного уровня циркулирующего серотонина считается одним из наиболее важных факторов, способствующих развитию КБС. Различные подтипы серотониновых рецепторов экспрессируются в тканях клапана сердца и играют ключевую роль в их дисфункции. Активация серотониновых рецепторов стимулирует воспалительные цитокины, вызывает активацию трансформирующего фактора роста- β и приводит к митогенному воздействию на фибробласты и гладкомышечные клетки. Как прямое, так и косвенное действие вазоактивных веществ способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Это наблюдение свидетельствует о важной роли вазоактивных химических медиаторов в прогрессировании заболевания [7].

Трансторакальная двумерная эхокардиография является основой визуализации при КБС. Трикуспидальная

регургитация характерна почти для всех пациентов с КБС и характеризуется утолщением створок трикуспидального клапана и снижением ее подвижности. Во многих исследованиях также оценивалась роль N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP) как дополнительного маркера при скрининге пациентов с КБС. При пороговых уровнях 235–260 пг/мл NT-proBNP коррелировал с тяжестью симптомов КБС и общей госпитальной летальностью, чувствительность и специфичность составили 92 и 91% соответственно [8]. Установленное диагностическое и прогностическое значение имеют также уровни тромбоцитарного серотонина и главным образом его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче. В частности, у пациентов с НЭО и КБС маркер 5-ГИУК в моче имеет высокую диагностическую чувствительность [9].

Аналоги соматостатина – октреотид и ланреотид – эффективно контролируют симптомы КС. Оба агента представляют собой синтетические пептиды на основе октоаминокислот, которые связываются с рецепторами соматостатина подтипов 2 и 5, ингибируют высвобождение серотонина и снижают секрецию желудочно-кишечных гормонов, нивелируя клиническую симптоматику и улучшая отдаленный прогноз пациентов с КС [10].

В объединенном анализе 10 ретроспективных исследований оперативное вмешательство на трикуспидальном клапане у пациентов с КБС было ассоциировано с улучшением отдаленного прогноза; медиана выживаемости после операции составила 58 месяцев. Операционный риск был высоким, о чем свидетельствует средняя 30-дневная смертность – 17%. Оперативное вмешательство на трикуспидальном клапане улучшает функциональный статус пациентов и дает возможность для более агрессивного подхода к лечению онкологического заболевания. Однако поздняя выживаемость, по-видимому, ограничена именно прогрессированием НЭО, и недавний ретроспективный анализ, проведенный в клинике Меуо, показал, что общая выживаемость через 1, 3 и 5 лет составляет 69, 48 и 34% соответственно [11].

Развитие КБС представляет собой независимый неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с распространенными НЭО. Данный клинический случай призван обобщить особенности клинического течения, обследования и лечения этого состояния. КБС может поражать до 50% пациентов с НЭО. Тем не менее она часто не подвергается надлежащему скринингу и характеризуется поздней верификацией с клиническими проявлениями тяжелой сердечной недостаточности. Для раннего распознавания необходима стратегия скрининга с использованием биомаркеров и мультимодальной визуализации. По причине сложности и редкости данного состояния пациенты должны проходить комплексную диагностику сердечно-сосудистой системы в специализированном центре с ведением опытной междисциплинарной командой с соответствующим терапевтическим и хирургическим арсеналом для оптимизации клинических результатов.

Список литературы / References

1. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* 2017; 33 (5): 324–330. DOI: 10.1159/000481390.
2. Bhattacharyya S., Davar J., Dreyfus G., Caplin M. Carcinoid heart disease. *Circulation.* 2007; 116 (24): 2860–2865. DOI: 10.1161/circulationaha.107.701367.
3. Ghukasyan H. Heding Syndrome: A Rare Cardiac Manifestation of Carcinoid Syndrome. *Cureus.* 2022; 14 (7): e26528. DOI: 10.7759/cureus.26528.
4. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (5): 1682. DOI: 10.3390/ijms21051682.
5. Baron E., Szymanski C., Hergault H. Progression of Carcinoid Heart Disease in the Modern Management Era. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (23): e020475. DOI: 10.1161/jaha.120.020475.
6. Jin C., Sharma A., Thevakumar B. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology.* 2021; 146 (1): 65–73. DOI: 10.1159/000507847.
7. Driesbaugh K., Branchetti E., Grau J. Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 115: 94–103. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.12.014.
8. Levy S., Kilgallen A., Korse C. Elevated Serotonin and NT-proBNP Levels Predict and Detect Carcinoid Heart Disease in a Large Validation Study. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (10): 2361. DOI: 10.3390/cancers14102361.
9. Buchanan-Hughes A., Pashley A., Feuilly M., Marteau F., Pritchard D., Singh S. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology.* 2021; 111 (1–2): 1–15. DOI: 10.1159/000506744.
10. Bober B., Saracyn M., Kotadziej M. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020; 14: 1179546820968101. DOI: 10.1177/1179546820968101.
11. Nguyen A., Schaff H., Abel M. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158 (1): 99–107.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.025.

Статья поступила / Received 25.05.23
Получена после рецензирования / Revised 05.06.23
Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Акилдзонов Фирдавсджон Рустамджонович, аспирант клинко-диагностического отделения¹. E-mail: firdavs96_fths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

Бузиашвили Юрий Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. клинко-диагностическим отделением¹. ORCID: 0000-001-7016-7541

Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н., в.н.с. клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения², проф. кафедры онкологии и лучевой терапии³, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁴. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н., с.н.с. клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Ахмедов Даниял Русланович, ординатор клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0009-0000-8634-0302

Басанец Анна Викторовна, ординатор клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-1093-9834

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Акилдзонов Фирдавсджон Рустамджонович. E-mail: firdavs96_fths@mail.ru

Для цитирования: Акилдзонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В., Тугеева Э.Ф., Ахмедов Д.Р., Басанец А.В. Клиническое проявление нейроэндокринной опухоли – карциноидная болезнь сердца. *Медицинский алфавит.* 2023; (17): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-38-41>.

About authors

Akildzhonov Firdavsdzhon R., postgraduate of Clinico-Diagnostic Dept¹. E-mail: firdavs96_fths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

Buziashvili Yuri I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-001-7016-7541

Asymbekova El'mira U., DM Sci (habil.), leading researcher of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment², professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy³, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery⁴. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Tugeeva Elvina F., DM Sci (habil.), senior researcher of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Akhmedov Daniyal R., resident of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0009-0000-8634-0302

Basanets Anna V., resident of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-1093-9834

¹National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Akildzhonov Firdavsdzhon R. E-mail: firdavs96_fths@mail.ru

For citation: Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu. I., Artamonova E.V., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Akhmedov D.R., Basanets A.V. Clinical manifestation of a neuroendocrine tumor – carcinoid heart disease. *Medical alphabet.* 2023; (17): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-38-41>.

