

Э.Ю. Фролова-Романюк, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой» АМН Украины, г. Харьков

# Карциноид: особенности клинической картины

**Карциноид, или карциноидная опухоль, – это редко встречающаяся потенциально-злокачественная гормонально-активная опухоль, происходящая из аргентафинных клеток.**

**Морфологическое описание карциноидной опухоли впервые представил О. Lubarsch в 1888 г., а S. Oberndorfer в 1907 г. предложил термин «карциноид».**

Карциноидные опухоли развиваются из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы) и потому относятся к апудомам. APUD-клетки являются частью системы гуморальной регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта и вырабатывают биологически активные пептиды, поэтому карциноид характеризуется избыточной продукцией этих веществ. Карциноиды могут возникать во всех органах, происходящих из трех эмбриональных отделов первичной кишки: переднего (bronхи, желудок, поджелудочная железа), среднего (от середины двенадцатиперстной кишки до середины поперечной ободочной кишки), заднего (дистально от середины поперечной ободочной кишки, включая прямую кишку). Карциноидные образования были отнесены к опухолям в связи с тем, что они по своему строению весьма похожи на аденокарциному, но, по данным первых исследователей, протекали более доброкачественно и редко давали метастазы.

Однако в последнее время установлено, что приблизительно 40% карциноидных опухолей склонны к метастазированию. Карциноиды растут значительно медленнее, чем злокачественные опухоли, и намного позже дают метастазы, поэтому в ряде случаев трудно прогнозировать дальнейшее развитие карциноидной опухоли. В связи с этим любой вид карциноида рассматривают как потенциально злокачественное новообразование, хотя требуется достаточно продолжительное время для появления метастазов. Карциноидные опухоли относятся к числу редко встречающихся новообразований, однако среди опухолей желудочно-кишечного тракта карциноиды составляют 4–8,3%. К тому же, судя по публикациям последних 10 лет, частота выявления карциноидных опухолей возросла в 2–3 раза. Медленный рост карциноида приводит к тому, что пик его развития, по данным В.В. Меньшикова и соавт., приходится на возраст 50–60 лет. Однако карциноид червеобразного отростка чаще всего проявляется в интервале 30–40 лет.

**!** Чаще всего карциноид локализуется в органах пищеварения – в 88–90% случаев.

Локализация в бронхах составляет 5–8%, в яичниках – менее 1%. В 3–4% случаев первичная локализация карциноида остается неустановленной даже при аутопсии. Это связано с тем, что первичная опухоль может занимать небольшой объем (например, величиной с просыное зерно) и не выходить за пределы подслизистого слоя, поэтому может быть пропущена при аутопсии. Карциноидные опухоли органов пищеварения встречаются в червеобразном отростке порядка 40% случаев, подвздошной кишке – 25%, прямой кишке – 13%, ободочной кишке – 9%, тощей кишке – 7%, желудке – 2%, поджелудочной железе – 2%, двенадцатиперстной кишке – 1%, слюнных железах – 1%.

**!** Карциноидные опухоли являются гормонально-активными. Они продуцируют в кровь серотонин, гистамин, калликреин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), гастрин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и другие гормональные пептиды, которые являются мощными капилляродилататорами, увеличивающими проницаемость сосудов и вызывающими сокращение гладких мышц бронхов и кишечника.

По мере метастазирования карциноида в печень концентрация гормональных пептидов в крови значительно возрастает. Это обусловлено тем, что сами метастазы начинают продуцировать в кровь большое количество серотонина или, реже, его предшественника – 5-окситриптофана а также снижением инактивации избытка серотонина.

Серотонин синтезируется в организме из триптофана, причем для этого достаточно 1–3% этой аминокислоты, поступившей с пищей. При наличии карциноида на построение серотонина используется до 60% пищевого триптофана. В связи с этим возникает дефицит триптофана, приводящий к снижению выработки никотиновой кислоты и развитию пеллагроподобного синдрома.

Наиболее часто карциноиды желудочно-кишечного тракта являются множественными, медленно растущими опухолями, размером не более 2 см. Почти во всех карциноидах выявляют признаки метаплазии и инфильтрирующего роста, что позволяет относить их к злокачественным новообразованиям. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы наступает достаточно быстро, из отдаленных метастазов наиболее типичными являются печеночные. Другие виды метастазов (в головной мозг, легкие, поджелудочную железу и т.д.) встречаются редко.

**!** Клинические симптомы при карциноиде объединяют под названием карциноидный синдром, к проявлениям которого относятся: покраснение лица и верхней половины туловища, диарея, гепатомегалия (развивается при метастазировании опухоли в печень), боли в животе, похудание (развивается вследствие нарушения пищеварения).

Несколько реже встречаются такие симптомы, как эндокардиальный фиброз, телеангиэктазия (сосудистые «звездочки», образующиеся за счет расширения капилляров), бронхиальная астма, отеки, цианоз, артрит и др.

У 80–95% больных наблюдается синдром покраснения кожи (приливы). Считается, что приливы вызваны избыточным поступлением в кровь серотонина из карциноида и его метастазов, хотя определенное значение имеет гиперпродукция калликреина, брадикинина и гистамина.

Приливы возникают мгновенно, без предвестников. Для них характерно появление пятен пурпурно-красного цвета на лице, затем шее, верхней части

туловища, верхних конечностей. Пятна отечные, их появление сопровождается резким чувством жжения, жара, прилива крови к голове. Может также возникать стойкий цианоз лица и покраснение склер, головокружение, иногда галлюцинации, тошнота, рвота, повышенное потоотделение, диарея, одышка, тахикардия, экстрасистолия, изменение артериального давления (гипер- или гипотензия). Приливы носят пароксизмальный характер и продолжаются, как правило, 2–10 мин. После приступа нередко на коже в течение 30–50 мин остаются пятна цианоза на месте бывших участков пурпурно-красного цвета, которые отчетливо контрастируют на фоне общей бледности. В начале болезни приливы возникают редко (1 раз в 7–10 дней), затем учащаются и при развернутой картине заболевания отмечаются 10 раз в сутки и чаще. Приливы появляются спонтанно или под воздействием какого-либо раздражителя (эмоции, употребление белковой или жирной пищи, алкоголь, механическое раздражение опухоли или ее метастазов, прием резерпина или триптофана), что может быть использовано в качестве диагностического (провокационного) теста.

Первыми симптомами обычно являются приливы и диарея. Вначале они являются эпизодическими, потом в течение нескольких дней с интервалом в 1–2 нед, затем практически ежедневно или несколько раз в день. Возможно появление в начале болезни только приливов или только диареи. К сожалению, приливы при карциноиде органов пищеварения появляются чаще всего уже при наличии метастазов в печени. При карциноиде яичников и бронхов приливы могут возникать и без метастазов, так как при этой локализации оттекающая от карциноида кровь минует печень, в связи с чем не происходит достаточной инактивации избытка серотонина и других активных веществ.

Существует прямая зависимость между размерами карциноидных опухолей и частотой метастазов. Так, при размерах карциноида тонкой кишки до 1 см метастазы, как правило, не наблюдаются, при размерах опухоли в 1–2 см метастазы выявляются у 30%, а более 2 см – у 90% больных. Такие симптомы, как стенозирование кишки, появление кишечного кровотечения, свидетельствующего о распаде опухоли, указывают на ее большие размеры и тем самым на возможное развитие процесса метастазирования.

При развернутой картине болезни, когда приливы возникают почти каждый день, на коже появляются участки стойкого цианоза, часто с ограниченным склерозом, полиморфные аллергические дерматозы, а также пеллагроидные изменения в области предплечий и кистей, что обусловлено дефицитом триптофана, участвующего в образовании ниацина. Дефицит триптофана и ниацина может приводить к периодически возникающим зрительным и слуховым галлюцинациям. Галлюцинации, вплоть до психоза, могут развиваться также при

прямом действии на кору и подкорковые образования головного мозга избытка серотонина и особенно его предшественника – 5-окситриптофана. В ряде случаев карциноид продуцирует меланостимулирующий гормон, что приводит к гиперпигментации кожи. При появлении метастазов карциноида в печени на коже возникают также телеангиэктазии (сосудистые «звездочки»), что обусловлено значительным повышением содержания серотонина в крови.

Синдром желудочно-кишечных расстройств обусловлен одновременным воздействием на слизистую оболочку кишечника серотонина, гистамина и кининов. При этом происходит расширение сосудов и замедление тока крови в кишечнике, брыжейке, что может приводить к болям в животе спастического характера, метеоризму, к изъязвлению участков слизистой оболочки кишечника с периодическим появлением симптомов кровотечения и образованием язвенных дефектов. Иногда на этом фоне возникает перфорация кишечника (реже желудка). Можно отметить и такую закономерность: карциноид двенадцатиперстной кишки в трети случаев сочетается с язвой двенадцатиперстной кишки. Как считает И.С. Деррижанова и соавт., карциноиды двенадцатиперстной кишки из-за резкого увеличения продукции гастрина могут проявляться синдромом Золлингера-Эллисона.

Наиболее частым симптомом карциноида как желудочно-кишечного тракта, так и бронхов является диарея, которая встречается у 80–88% больных. Она обусловлена гиперперистальтикой, главным образом вследствие воздействия избытка серотонина. Диарея является ранним симптомом карциноида. В тяжелых случаях диарея сопровождается схваткообразными разлитыми болями в животе, полифекацией и выраженной стеатореей. В трети случаев она возникает задолго до появления приливов. Вначале диарея отмечается 1–2 раза в сутки, а при прогрессировании болезни – 6–8 раз в сутки. Стул светлый, водянистый, с остатками непереваренной пищи. Диарея сопровождается признаками мальабсорбции, потерей жидкости и белка, что приводит к снижению массы тела, гипопропротеинемии, дефициту натрия, появлению безбелковых отеков. Эти отеки обусловлены не только синдромом мальабсорбции, но и тем обстоятельством, что большая часть такой незаменимой аминокислоты, как триптофан, уходит на синтез избыточного количества серотонина. Карциноид желудочно-кишечного тракта чаще всего метастазирует в печень (80–90%), что приводит к значительному ее увеличению, край печени становится плотным, неровным. Функция печени при метастазировании в нее карциноида долгое время не изменяется, и по сравнению с метастазами других злокачественных опухолей такие больные при метастазировании живут относительно долго – 3–4 года и более.

Карциноидный синдром впервые клинически может проявляться массивным метастазированием в печень с одновременным желудочно-кишечным кровотечением, что, как правило, трактуется как «рак желудка (или кишечника) с метастазами

в печень». И только появление синдрома покраснения кожи позволяет заподозрить карциноидный синдром.

При значительных размерах карциноида, что встречается крайне редко, или при выраженном отеке слизистой оболочки кишечника могут наблюдаться признаки частичной, а иногда и полной кишечной непроходимости.

Синдром поражения сердца при карциноиде проявляется стенозом клапана легочного ствола и недостаточностью (реже в сочетании со стенозом) трехстворчатого клапана. Это обусловлено тем, что избыток серотонина и других гуморальных веществ попадает в правое предсердие, правый желудочек, а затем в легочный ствол. Под влиянием этих веществ происходит отек, фиброз эндокарда с развитием порока сердца. Клинически это проявляется симптомами правожелудочковой недостаточности (увеличение печени, отеки на ногах, асцит). Оставшийся избыток серотонина, который попадает в легочный ствол, подвергается воздействию легочной моноаминоксидазы и разрушается. Поэтому аортальный и митральный клапаны не повреждаются избытком серотонина.

Если карциноидная опухоль исходит из бронхов, то вырабатываемые ею активные гуморальные вещества попадают не в правые, а в левые отделы сердца с развитием митральных или аортальных пороков сердца. Иногда при карциноиде одновременно поражаются трехстворчатый и двухстворчатый клапаны. Это может быть обусловлено двумя причинами:

- если при карциноиде бронха наступает метастазирование в печень, то активные гуморальные вещества из опухоли бронха попадают в левые камеры сердца, а из метастазов печени — в правые;

- при наличии функционирующего незарощенного овального отверстия может происходить значительный сброс крови в левое (карциноид органов пищеварения) или правое (карциноид бронхов) предсердия.

Карциноидный синдром чаще всего сопровождается повышением артериального давления (у 70% больных), причем, как правило, это повышение выявляется в период кризов (приливы, бронхоспазм, диарея), однако описаны случаи стойкой артериальной гипертензии. Снижение артериального давления при карциноиде встречается очень редко — практически только при карциноидном кризе.

Астмоидный синдром выражается в приступах удушья, которые приходится дифференцировать от бронхиальной астмы. Приступы обусловлены действием серотонина на гладкую мускулатуру бронхов, что приводит к уменьшению их просвета. Они возникают как во время приливов, так и вне их. Приступы удушья могут быть обусловлены и локальной причиной при расположении значительного по размерам карциноида в крупном бронхе, что приводит к его частичной обтурации. В этом случае приступы удушья возникают весьма часто, больной может практически не выходить из астматического состояния. У подобных больных отмечаются также боль в грудной клетке, кашель с мокротой, содержащей примесь алой крови, вплоть до появления ателектаза. Может отмечаться также картина хронического бронхита или затянувшейся пневмонии.

При карциноиде могут поражаться как крупные, так и мелкие суставы. Поражения возникают в результате воздействия серотонина и гистамина на элементы соединительной ткани, что проявляется болевым синдромом,

особенно при движении, отечностью и гиперемией области пораженных суставов. Артриты возникают, как правило, в момент приливов и сохраняются затем в течение 3-5 сут.

Различают и атипичный карциноидный синдром, который возникает, когда основу карциноидной опухоли составляют не аргентафинные, а менее зрелые их предшественники — энтерохромафинные клетки. В этом случае карциноид продуцирует не столько серотонин, сколько его предшественник — 5-окситриптофан. Чаще всего атипичный карциноид локализуется в желудке, поджелудочной железе, прямой кишке, яичниках. Его диагностика затруднительна, так как при нем, как правило, выявляется синдром, похожий на вегетативную дистонию, отсутствует яркая симптоматика прилива, изменения на коже напоминают гистаминовую эритему. Содержание серотонина в крови изменяется незначительно. Практически при атипичном карциноиде диагноз ставят при метастазировании опухоли в печень или в кости, проявляющемся спонтанными переломами.

Существует и еще один вариант возникновения атипичного карциноида, так называемый вторичный карциноидный синдром, когда на фоне обычного течения раковой опухоли, исходящей из желудка, кишечника, поджелудочной железы, повышается содержание серотонина в крови, что приводит к появлению тех или иных вторичных симптомов карциноида.

Вначале, как правило, карциноид протекает бессимптомно. Первоначально опухоль располагается в подслизистом слое и, увеличиваясь в объеме, постепенно прорастает в слизистую оболочку кишки или в ее серозную оболочку. Опухоль растет медленно и, как правило, в первые 5-8 лет не выходит за пределы подслизистого слоя. Длительность жизни от появления первых клинических симптомов составляет: при карциноиде, осложненном в последующем метастазами, — 2-5 лет, при карциноиде без метастазов — 8-18 лет (в среднем 12 лет). В первом случае смерть наступает от токсического воздействия на организм метаболитов опухоли: от глубоких нарушений обменных процессов в связи со стойкой гиперпродукцией серотонина, калликрина и других гуморально активных веществ; вследствие наступления печеночной комы; при явлениях сердечной недостаточности; от метастатической кахексии. Во втором случае летальный исход обусловлен либо общими причинами (нарушение обменных процессов вследствие гиперпродукции гуморально активных веществ; недостаточность кровообращения), либо местными (массивные кровотечения из карциноида; кишечная непроходимость; язвенная перфорация кишечника с развитием перитонита).

Наиболее благоприятный прогноз имеет карциноид червеобразного отростка. Это связано с тем, что клиническая картина при нем в начальной стадии заболевания практически одинакова с проявлениями острого аппендицита. В связи с этим больного подвергают раннему оперативному вмешательству и полностью излечивают.

**!** Прогноз значительно ухудшается при появлении карциноидных кризов («карциноидный шторм»). Предшественником карциноидного криза является изменение картины прилива. Обычно приливы носят пароксизмальный характер с продолжительностью 2-10 мин. При карциноидном кризе

продолжительность прилива составляет несколько часов, причем в клинической картине на первый план выходят такие симптомы, как чувство резкого переполнения головы кровью, тошнота, рвота, значительное снижение или повышение артериального давления, спутанность сознания, галлюцинации, парез желудка и кишечника.

Если эти изменения в течение 2-3 ч не проходят, то возможно развитие коматозного состояния, которое, как правило, заканчивается гибелью больного. Криз может возникать спонтанно, однако чаще всего он появляется на фоне стрессового состояния, особенно если стресс обусловлен сразу несколькими причинами. Криз может развиваться во время анестезии или операции, особенно, если хирург подвергает тактильному воздействию карциноидную опухоль. Считается, что в это время происходит резкий выброс серотонина из опухоли. Впрочем, криз может развиваться и при энергичной пальпации живота, если под рукой врача окажется карциноидная опухоль.

Следует также учитывать, что карциноиды гистогенетически связаны с диффузной нейроэндокринной системой. А.М. Уголев и О.С. Радбиль подчеркивают, что карциноидные опухоли, особенно при их локализации в двенадцатиперстной кишке, могут сочетаться с множественными эндокринными неоплазиями 1-го типа (МЭН-1) и 3-го типа (МЭН-3). При синдроме Вермера (МЭН-1) возникает множественный эндокринный аденоматоз, при котором выявляются сочетания опухолей гипофиза, поджелудочной железы (гастроинсулома, глюкагонома, випома) и паратиреоидных желез. Синдром Горлина (МЭН-3) относится к множественным эндокринным аденоматозам, при которых поражаются различные производные нервного гребешка. Для синдрома характерно наличие ряда различных вариантов, включающих медулярный рак щитовидной железы, двустороннюю феохромоцитому, множественный нейроматоз слизистых оболочек, марфаноидный фенотип, мальабсорбцию. Все это создает дополнительные трудности при дифференциальной диагностике и лечении.

При повышенной выработке карциноидной опухолью АКТГ развивается клинически выраженный синдром Кушинга. Если же карциноидная опухоль длительно секретирует гормон роста, то возможно развитие синдрома акромегалии. Описаны случаи, когда при синдроме Золлингера-Эллисона опухоль островковой ткани поджелудочной железы сочеталась с карциноидом в стенке двенадцатиперстной кишки. В этом случае в клинической картине преобладают диарея, гипокалиемия (что свойственно обоим заболеваниям), но без наличия пептических язв слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (что наблюдается при синдроме Золлингера-Эллисона).

К сожалению, прижизненная диагностика карциноидных опухолей затруднительна. Когда карциноид не выходит за пределы подслизистого слоя, его диагностируют, как правило, случайно при патологоанатомическом исследовании больного, умершего от других причин. При росте карциноида внутрь просвета кишки, бронха или при метастазировании начинает проявляться его клиническая картина. Однако нередки случаи, когда клиническая картина карциноида (особенно при отсутствии метастазов) не яркая, что затрудняет диагностику.

Трудности диагностики заключаются и в том, что у 20-25% больных клинические проявления до определенного момента носят стертый характер. У них обычно в течение 1-2 лет отмечается метеоризм, неустойчивый стул, неопределенные боли в животе. И только затем клиническая картина становится яркой — кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, метастазы в печень, приливы, диарея.

**!** Большое значение в диагностике карциноида принадлежит исследованию содержания серотонина в крови (норма 0,03-0,20 мг/л), которая при карциноиде возрастает в 5-10 раз и более, и особенно — определению в моче продуктов метаболизма серотонина — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), содержание которой при норме до 7 мг/сут возрастает в 10-20 раз и более.

В сомнительных случаях используют нагрузочные, провокационные тесты с введением алкоголя, адреналина. При наличии карциноида их введение через 3-5 мин вызывает синдром прилива, причем одновременно значительно увеличивается выведение с мочой 5-ОИУК. В качестве алкогольного теста используют прием 50 мл водки, причем повторный прием алкоголя в этот или последующие 1-3 дня уже не вызывает синдрома прилива и не увеличивает экскрецию с мочой 5-ОИУК. Аналогичную реакцию дает вводимый внутривенно в дозе 1-5 мкг адреналин, причем в отличие от алкоголя синдром прилива вызывает и повторное его введение.

Большое диагностическое значение имеет эндоскопическое исследование с последующей прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и кишечника (гастроскопия, дуоденоскопия, ректоскопия, сигмоскопия, колоноскопия), а также бронхов (бронхоскопия). При эндоскопии кишечника следует учитывать, что, во-первых, приблизительно у 20% больных карциноидные опухоли множественны (6-20 карциноидов и более на протяжении пораженного участка кишки), во-вторых, при наличии карциноида в 4-6 раз возрастает возможность возникновения рака органов пищеварения. Для выявления локализации опухоли тонкой кишки применяют также такой информативный метод, как селективная ангиография верхней брыжечной артерии.

Для лечения карциноидных опухолей применяют хирургические методы. Удаляют пораженные участки, производят ревизию регионарных лимфоузлов, по возможности иссекают печеночные метастазы. После операции обычно проводится химиотерапия. Без лечения продолжительность жизни составляет около 4 лет. Успешное лечение дает хороший прогноз и продлевает жизнь на 15 лет и более. Своевременно начатое лечение при небольшом размере опухоли дает 5-летнюю выживаемость на уровне около 95%. Запущенные формы заболевания в зависимости от локализации первичной опухоли дают 5-летнюю выживаемость в диапазоне от 40 до 85%.

Таким образом, еще раз хотелось бы отметить сложности прижизненной диагностики карциноидных опухолей и напомнить терапевтам, гастроэнтерологам, семейным врачам об особенностях течения клинической картины и ранней верификации данного диагноза у столь диагностически сложной категории пациентов.