

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ.

Доц. Маловичко И.С.

**Избранные вопросы терапии. Посвящена
памяти профессора А.И. Дядыка
7 июня 2024**

- Карциноидный синдром (КС) представляет собой совокупность симптомов, которые *возникают в результате массивного высвобождения серотонина и нейропептидов непосредственно в системный кровоток.*
- Хотя до 84% пациентов с НЭО имеют повышенный уровень серотонина в крови, только у 8-35% пациентов отмечается наличие клинического КС.

- К классическим симптомам КС относятся диарея, приливы, гиперемия кожных покровов, в редких случаях - бронхоспазм.
- Гораздо реже могут быть кишечные колики, телеангиэктазии, отеки, цианоз, поражения суставов, миалгии, миопатии.
- В той или иной степени могут также возникать потливость, отек кожи, крапивница, зуд, сухость кожи и слизистых оболочек, слезотечение, головная боль, мигрени, парестезии, плаксивость, депрессии, бессонница, повышенная возбудимость, «страх смерти».

- Диарея - наиболее частый симптом и в отсутствие лечения становится постоянной, сопровождается приступами болей в животе, иногда тошнотой или рвотой. Тяжесть диареи варьируется от нескольких до 30 раз и более в сутки. Хроническая потеря жидкости проявляется симптомами дегидратации и ухудшением общего состояния, что имеет значимое влияние на качество жизни больных, а иногда приводит к полному истощению и инвалидизации пациентов.

- Приливы - также один из основных симптомов функционирующих (нейроэндокринных опухолей) НЭО.
- Типичный прилив - эритематозный тип, при классическом КС имеет внезапное начало и проявляется розовым либо красным окрашиванием кожи лица, шеи и верхней части туловища. Со временем у части больных на лице формируется и сохраняется постоянный цианотический оттенок, а во время приступа нос приобретает пурпурно-красный цвет.

- Со временем у таких больных развивается гипертрофия кожи лица, верхней части шеи, иногда и туловища, расширение сосудов конъюнктивы и слезотечение, у некоторых пациентов наблюдается акроцианоз верхних конечностей. Примерно у 15% больных КС сопровождается одышкой, в некоторых случаях - бронхоспазмом.

- Гипоальбуминемия и пеллагра развиваются примерно у 5% больных вследствие сдвига в сторону избыточного синтеза серотонина из триптофана, что приводит к дефициту никотиновой кислоты и уменьшению синтеза белка.
- У таких пациентов могут возникать пеллагроподобные симптомы: дерматит, диарея и деменция, проявляющиеся глосситом, стоматитом, характерными изменениями кожи, нарушениями нервно-мышечной деятельности, спутанностью сознания. В редких случаях у больных КС наблюдают миопатии.

- Нередко больные КС до выявления НЭО наблюдаются у невропатолога либо психиатра, т.к. на первый план клинической картины выступают симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), депрессии либо формируется особый профиль психоэмоциональных расстройств с проявлениями повышенной раздражительности, агрессивности, импульсивности и отдельных тревожных симптомов, таких как мнительность, заикленность на своем состоянии, плаксивость, страх смерти.

- Карциноидный криз - одно из самых опасных для жизни пациента осложнений КС. Клиническая картина криза характеризуется резкими колебаниями артериального давления (АД) с преобладанием гипотензии, нарушением сердечного ритма, тахикардией, стридорозным дыханием, приливами и дисфункцией ЦНС (спутанность сознания, в тяжелых случаях - кома).
- Карциноидные кризы могут возникать спонтанно или провоцироваться анестезией, диагностическими манипуляциями, приемом лекарственных средств, в т.ч. химиопрепаратами, вызывающими лизис опухоли и выделение в кровоток биологически активных веществ.
- До недавнего времени карциноидный криз был основной причиной смерти больных КС.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КС

Хромогранин А (ХгА) - ранний маркер НЭО. Повышение уровня хромогранина А характерно в равной степени для функционирующих и нефункционирующих опухолей.

- ⦿ Гиперпродукция хромогранина А в сыворотке крови служит фактором, указывающим на возможное прогрессирование опухоли.
- ⦿ Серотонин плазмы крови выделяет большинство опухолей тонкой кишки, подвздошной кишки, проксимального отдела толстой кишки (около 70%), в меньшей мере - опухоли желудка (10-35%).
- ⦿ Гиперпродукция может быть признаком КС и развития фиброза. Гидроксииндолилуксусная кислота (5-ГИУК) мочи - продукт распада серотонина. Повышенная экскреция может являться признаком КС. Длительное повышение уровня 5-ГИУК > 75 мкмоль/сут увеличивает вероятность поражения клапанного аппарата сердца.

- Карциноидная болезнь сердца (КБС), или кардиальный КС, возникает у 60-80% больных, но довольно редко проявляется клинически на ранних стадиях и, как правило, протекает под маской других заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- Проявляется приступами тахикардии, нарушением ритма, повышением АД, болями в области сердца в сочетании с изменениями на электрокардиограмме метаболического и ишемического характера. Поражение клапанов левого сердца наблюдается в 10-15% случаев. КБС выявляется у каждого второго пациента с КС и до настоящего времени остается одной из основных причин заболеваемости и смертности среди пациентов с КС.

- Стандартным методом, позволяющим выявлять специфическую картину карциноидного сердца у подавляющего большинства пациентов (>70% случаев), остается эхокардиография. (ЭхоКГ).
- В качестве дополнения к стандартному исследованию может потребоваться трансторакальная либо чреспищеводная ЭхоКГ.
- Основными специфическими биохимическими маркерами КБС являются 5-ГИУК в моче и серотонин в плазме крови. Перспективным считается определение плазменных натрийуретических пептидов: предсердного натрийуретического пептида (ANP) и мозгового натрийуретического пептида (BNP).

ЛЕЧЕНИЕ КС

К основным системным препаратам для лечения КС и КБС относятся аналоги соматостатина (АСС).

Биотерапия АСС и интерферонами α эффективна в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных гиперпродукцией и секрецией гормонов, обладает доказанной эффективностью для 60% пациентов.

Биологические эффекты АСС реализуются через специфические рецепторы, имеющие пять подтипов (SSTR1-SSTR5), которые экспрессируются в различных органах и тканях, а также в большинстве НЭО.

- Благодаря их широкому применению удалось позитивно влиять на течение болезни и качество жизни больных. В настоящее время в России зарегистрировано два коммерчески доступных АСС: октреотид и ланреотид.
- Формы короткого действия вводятся подкожно или путем внутривенной инфузии, длительного действия - Октреотид Депо, Октреотид Лонг, СандостатинЛар - внутримышечно (в/м) и ланреотид (Соматулин Аутожель) - подкожно.

- Пролонгированные формы препаратов имеют сопоставимую и лучшую эффективность, чем октреотид короткого действия, и значительно повышают качество жизни больных НЭО
Лицензионная дозировка Сандостатина Лар (Октреотид) - 10 мг, 20 и 30 мг;
рекомендуемые - 20-30 мг каждые 28 дней.
- В России производятся и применяются препараты пролонгированного действия: Октреотид Депо и Октреотид Лонг, схемы применения и дозировки которых соответствуют Сандостатину Лар.

- Формы короткого действия используются для пробного лечения и для управления карциноидным кризом.
- Рекомендуемая дозировка ланреотида (Соматулин Аутожель) составляет 120 мг каждые 28 дней.
- Ранними побочными эффектами (через несколько часов или дней после введения) служат абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, стеаторея, которые, как правило, исчезают в течение нескольких недель после первой инъекции.
- Поздними побочными эффектами являются образование желчных камней, стойкая стеаторея, тахифилаксия (привыкание).

- Октреотид вводят по 100 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 1-2 недель. При хорошей переносимости переходят на Сандостатин Лар (октреотид пролонгированного действия); первая доза - 20 мг внутримышечно, далее применяют каждые 28 дней, постоянно и длительно. Эффект оценивают каждые 3 месяца.
- При неудовлетворительном системном контроле дозу необходимо повышать до 30 мг.

- В схемах с таргетными препаратами октреотид (Сандостатин Лар) применяют в дозе 30 мг. Имеются данные о возможности назначения дозы 40 мг и выше.

В случае прорыва симптомов как «терапию спасения» октреотид можно использовать подкожно несколько раз в сутки до максимальной суточной дозы 1 мг.

Кроме того, если прорывы симптомов возникают главным образом в течение недели перед следующей инъекцией Сандостатина Лар, возможно сократить интервал между введением пролонгированного препарата до 3 недель.

- Ланреотид (Соматулин Аутожелъ) вводится глубоко подкожно по 120 мг каждые 28 дней.

Показано, что терапия АСС приводит к полному исчезновению приливов у 60% больных с одновременным уменьшением их частоты и/ или тяжести в 2 раза более, чем у 85% пациентов, и приводит к значительному улучшению качества их жизни.

- Исчезновение диареи отмечают более чем в 30% случаев, а у более чем 75% больных наблюдается улучшение общего состояния.

- У более чем половины пациентов снижается уровень 5-ГИУК (Гидроксииндолил уксусная кислота). Кроме того, при таком лечении отмечены объективные кратковременные противоопухолевые эффекты. Однако со временем может развиваться нечувствительность к АСС.

ПРЕОДОЛЕНИЕ ТАХИФИЛАКСИИ

- Поскольку КС развивается преимущественно у пациентов с метастатической болезнью, применение АСС бывает пожизненным и требует определенной коррекции в зависимости от развития болезни.
- С течением длительного времени эффективность препаратов может снижаться по двум главным причинам: увеличение продуцирующей опухолевой массы и развитие т.н. привыкания, или тахифилаксии, к АСС.

- В настоящее время проведены исследования, показавшие отсутствие перекрестной резистентности при применении ланреотида после длительного использования октреотида, и наоборот.
Было показано, что при рефрактерности к одному аналогу возможно получить эффект при использовании другого.
- Такая возможность имеется для пролонгированных и коротких форм, что дает хороший потенциал для длительной продолженной биотерапии.

- В случае непереносимости больными октреотида может быть улучшение от ланреотида, и наоборот. При недостаточном контроле КС и угрозе карциноидного криза имеются терапевтические вариации в виде повышения доз АСС либо уменьшения интервалов их введения. Возможно увеличение дозы октреотида (Сандостатин Лар) до 40-60 мг (и выше) в/м каждые 28 дней либо уменьшение интервала введения Сандостатина Лар 20-30 мг в/м каждые 2 недели. Для ланреотида (Соматулин Аутожель) практикуется уменьшение интервала введения до 120 мг подкожно каждые 3 недели. Дозы корректируются индивидуально по потребности.

- **Интерфероны α**

Рекомбинантный интерферон α -2a

(Роферон-А), рекомбинантный интерферон α -2b (Интрон-А). Применяют в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно, постоянно и длительно.

Эффективность иммунотерапии сопоставима с АСС: симптоматические реакции и улучшение качества жизни

наблюдаются у 35-70% пациентов, частота биохимического ответа варьируется от 15 до 45%.

Интерфероны α могут использоваться как препараты симптоматической терапии второй линии, при развитии резистентности к АСС или невозможности их применения по каким-либо причинам. Оценку эффективности проводят каждые 3 месяца.

- **Другие методы лечения КС**
Телотрилат, telotristat etiprate (LX1032, Xermelo), - пероральный ингибитор синтеза серотонина, предназначен для лечения КС, который неудовлетворительно контролируется применением АСС, может быть рекомендован в дополнение к АСС при плохо управляемой диарее у пациентов с КС.
- В России препарат пока не зарегистрирован. Локорегионарная терапия - селективная эмболизация и химиоэмболизация с окклюзией печеночной артерии, радиочастотная абляция, криотерапия, лазерная терапия.