

Проводятся исследования влияния и других пищевых продуктов на уровень ХС в крови. Так, например, в работе, опубликованной в 2010 г., было показано, что кофе усиливает обратный транспорт ХС в ЛПВП, поэтому кроме антиоксидантных свойств кофе может обладать еще и кардиопротективными эффектами.

Необходимы дальнейшие исследования, которые покажут необходимость внесения изменений в диетические рекомендации разных стран.

Преимущества диеты и перспективы этого метода профилактики ССЗ

Сегодня антиатерогенная диета является одним из важнейших компонентов профилактики атеросклероза и ССЗ. Эффективность этого метода профилактики ССЗ была неоднократно показана в научных исследованиях.

В ходе проспективного когортного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), в котором приняли участие 23 349 мужчин и женщин, было продемонстрировано, что соблюдение средиземноморской диеты способствует увеличению продолжительности жизни. Основные компоненты средиземноморской диеты: умеренное употребление алкогольных напитков, ограничение мяса и мясных продуктов, употребление овощей, фруктов, орехов, оливкового масла и бобовых в большом количестве – способствовали снижению уровня смертности. Незначительную роль играли молочные продукты и злаки, а также рыба и морепродукты, потребление которых в данной популяции пациентов было небольшим.

Популяционные когортные исследования также продемонстрировали протективный эффект средиземноморской диеты. Этот эффект зачастую превышает эффективность отдельных компонентов диеты и может быть связан с взаимодействием пищевых продуктов в пищевом рационе.

Необходимы дальнейшие исследования для определения степени доказательности новых данных о пользе и вреде некоторых компонентов антиатерогенной диеты. Возможно, через несколько лет в официальные рекомендации по профилактике ССЗ будут внесены изменения. Но уже сегодня практикующие врачи должны быть в курсе новых данных. Например, куриные яйца богаты белком и другими питательными веществами и обидно лишать пациентов, не страдающих сахарным диабетом, такой возможности вследствие простого заблуждения относительно их влияния на риск ССЗ. Кроме того, было показано, что употребление продуктов, богатых ХС, приводит к повышению его уровня в крови только у 1/3 пациентов. Таким образом, традиционные опасения насчет негативного влияния таких пищевых продуктов значительно преувеличены.

Появляются новые данные и о долгосрочном положительном влиянии средиземноморской диеты – снижении риска мягких когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера в пожилом возрасте.

Вследствие высокой эффективности антиатерогенной диеты в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и ССЗ диета не перестает быть темой активных дискуссий и крупных научных исследований, а содержание диетических рекомендаций может быть пересмотрено уже в ближайшие годы.

Карциноидные опухоли: редкая болезнь или редкий диагноз?

В.Д. Забелина
ГКБ №59, Москва

Наука никогда не решает вопроса, не поставив при этом десятка новых.
Дж.Б.Шоу

В 1966 г. английский гистохимик и патолог Y.G.E. Pearse предложил новый термин – АПУД-система (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) для обозначения совокупности разнообразных нейроэндокринных клеток, поскольку все они обладали общими свойствами: накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы – серотонин, гистамин и дофамин. В последние годы идентифицировано более 15 типов диффузно рассеянных клеток, и эти данные позволили объединить их в единую систему организации – диффузную нейроэндокринную систему. К этим клеткам относятся в том числе желтые клетки (Кульчицкого, Гейденгайна, Шмидта), светлые клетки бронхиального эпителия, положительно окрашивающиеся серебром, и др. Кроме того, любая клетка АПУД-системы потенциально может синтезировать многие пептидные гормоны. Это очень важно, так как обуславливает огромное разнообразие клинических симптомов опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток. Большая часть

клеток АПУД-системы происходит из нервного гребня. Нейроэндокринные опухоли классифицируются по эмбриогенетическим зачаткам на происходящие из передней, средней или задней кишки. Однако выяснилось, что многие мезенхимные и энтодермальные клетки могут приобретать свойства клеток АПУД-системы под влиянием внешних стимулов. Локализация клеток АПУД-системы очень широка: центральные и периферические нейроэндокринные органы (гипоталамус, гипофиз, периферические ганглии автономной нервной системы, мозговое вещество надпочечников, параганглии); глиальные клетки и нейробласты центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы, С-клетки щитовидной железы, слизистая желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (энтерохромоаффинные клетки) и слизистая дыхательных путей (нейроэндокринные клетки легких), а также эндокринные клетки энтодермального происхождения (паращитовидные клетки, островки поджелудочной железы, одиночные клетки в стенках протоков поджелудочной железы) и меланоциты. Поэтому опухоли из клеток АПУД-системы – АПУДомы (как в 1969 г. предложил их называть I.Szjij) могут возникнуть в самых разных органах человеческого организма.

Клинические признаки карциноидного синдрома

Признаки	Клиника	Частота встречаемости	Причина
Классические (триада)	Приливы и гиперемия кожи лица	25–73%, по некоторым данным – до 90%	Периодические выбросы брадикинина, 5-гидроокситриптофана и простагландинов
	Диарея	32–78%	Избыток серотонина (основное) и других аминов, при тонкокишечной локализации, а также ишемия кишки
	Поражения клапанов сердца – фиброэластоз эндокарда, (синдром Хедингера) чаще всего недостаточность трикуспидального клапана, реже – стеноз	11–53%	Прямое действие серотонина
	Стенокардия		Спазм коронарных артерий из-за избытка серотонина
Частые	Бронхоспазм	8–25%	Избыток серотонина, брадикинина и простагландинов
	Пеллагроподобные изменения кожи		Дефицит триптофана (более 50% циркулирующего триптофана поглощается опухолью)
Артропатии			Увеличение фиброзной ткани из-за избытка серотонина

Физиология и патология

Медиаторы и гормоны, секретируемые клетками АПУД-системы, являются регуляторами обмена углеводов, кальция и электролитов, мышечного и сосудистого тонуса, влияют на секрецию и всасывание в ЖКТ, меняют дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток. Как правило, каждая клетка секретирует какой-то один медиатор или гормон, но часть клеток одновременно секретирует и гормон, и медиатор. В норме эти активные вещества выделяются не постоянно, а в ответ на внешние стимулы, при опухолевой трансформации клеток эта регуляция теряется. Кроме того, в опухолевых клетках спектр секретируемых веществ может меняться самым неожиданным и непредсказуемым образом и одна и та же клетка может продуцировать сначала инсулин, потом холецистокинин или гастрин, а затем глюкагон, что было показано в опытах *in vitro*. Более того, первичная опухоль и ее метастазы могут секретировать разные медиаторы и гормоны, что весьма осложняет диагностику заболевания и усугубляет страдания пациента.

АПУДомы могут быть гетерогенны как в плане клеточного состава, так и спектра секретируемых веществ, их проявления обычно многообразны, хотя может быть и довольно скудная клиническая картина. Трансформация клеток нередко сопровождается нарушением нормального процесса гормонов, поэтому в кровотоке появляются про-гормоны, которые не только вызывают непредсказуемые клинические проявления, но и служат маркерами АПУДом.

АПУДомы могут быть гормонально-активными и гормонально-неактивными. В первом случае секретируемые опухолями избыточные количества медиаторов и гормонов вызывают эндокринные нарушения, под влиянием большого количества пептидных гормонов нарушается секреция кортикостероидов и половых гормонов, что и обуславливает жалобы больных и клиническую картину заболевания. Гормонально-неактивные АПУДомы обычно не сопровождаются эндокринными нарушениями, но если опухоль разрушает ткань эндокринной железы, то мани-

фестирует клиника функциональной недостаточности этой железы (например, аденома гипофиза с исходом в гипопитуитаризм).

АПУДомы классифицируют как:

- Ортоэндокринные – опухолевые клетки локализуются на местах обычного расположения эндокринных желез и секретируют избыточные количества медиаторов или гормонов, свойственных нормальным клеткам с той же локализацией. Типичным примером является инсулинома, которая происходит из β-клеток островков поджелудочной железы и локализуется в поджелудочной железе.
- Параэндокринные – опухолевые клетки локализуются на своем обычном месте, но секретируют медиаторы или гормоны, не свойственные нормальным клеткам той же локализации. Примером этого служит овсяноклеточный рак легкого, клетки которого секретируют адренокортикотропный гормон (АКТГ) и вызывают синдром Кушинга. Другим вариантом может быть то, что клетки располагаются не на своем месте, хотя секретируют «нормальные» медиаторы или пептиды, например, это может быть феохромоцитомы внадпочечниковой локализации.

Хотя большинство нейроэндокринных опухолей растет медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, однако некоторые АПУДомы могут быть весьма агрессивными и резистентными к лечению.

Классификация

Классификация нейроэндокринных опухолей по Всемирной организации здравоохранения 2000 г.:

1. Инсулинома.
2. Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона).
3. Карциноид (карциноидный синдром).
4. ВИПома (синдром Вернера–Моррина) – панкреатическая холера.
5. Глюкагонома.
6. GHRH-ома (акромегалия).
7. GHR-ома (синдром Кушинга).
8. АКТГ-ома (синдром Кушинга).

Эпидемиология

Долгое время нейроэндокринные опухоли считались редкими заболеваниями. Однако, по-видимому, это мнение может пересматриваться. По результатам проведенного в США большого анализа заболеваемости за 1973–2004 гг. – материал включил в себя более 35 тыс. пациентов с разными нейроэндокринными опухолями, зарегистрированными в базе данных SEER по кодам ICD-0-3, выяснилось много нового. Авторами работы отмечается достоверный рост заболеваемости с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 тыс. населения в 2004 г. Анализ показал статистически значимое увеличение заболеваемости за весь период для всех локализаций первичной опухоли. Возможно, это связано с постепенным улучшением диагностики, особенно эндоскопического обследования, что позволило лучше документировать нейроэндокринные опухоли различной локализации.

Не было выявлено значимых различий в заболеваемости мужчин и женщин. У женщин отметили большую склонность к возникновению первичной нейроэндокринной опухоли в легких, желудке, аппендиксе или слепой кишке, тогда как у мужчин чаще поражался тимус, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, тощая, подвздошная или прямая кишка, однако локализация первичной опухоли значительно различалась по возрастам.

Карциноид

Наиболее распространенными нейроэндокринными опухолями можно считать карциноидные опухоли. Частота встречаемости карциноидов колеблется от 1 до 8 человек на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет. Карциноидные опухоли составляют 0,05–0,2% всех злокачественных опухолей, 0,4–1% новообразований ЖКТ, 1–4% опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны, 1–2% всех новообразований легких. Можно предположить, что истинная частота несколько выше, так как, по данным аутопсий, опухоли обнаруживаются в 0,08–1,85% случаев. Из-за торпидности течения и длительного отсутствия в связи с этим клинических проявлений опухоли либо долго не обнаруживаются, либо диагностируются на поздних стадиях, что с учетом сложностей морфологической верификации не позволяет правильно поставить диагноз. Частота локализации карциноидов: тонкая кишка – 39%, аппендикс – 26%, прямая кишка – 15%, толстая кишка – 5–7%, желудок – 2–4%, поджелудочная железа – 2–3%, печень – менее 1%, бронхи – 10%. Кроме того, карциноиды могут возникать в тимусе, молочных железах, яичках, яичниках и мочеиспускательном канале. Недавно проведенный анализ показал, что в 22,4% случаев карциноидам сопутствуют другие, некарциноидные новообразования, и чаще всего – в случае карциноидных опухолей тонкой кишки, что требует особого внимания клинициста.

Клиническая картина

Нефункционирующие карциноидные опухоли составляют 15–30% случаев, как правило, они выявляются при расширенном поиске по поводу метастазов в печени, гастроскопии, при колоноскопии, при обследовании по поводу признаков кишечной непроходимости разного уровня (возникающей из-за перитуморального фиброза), при рентгенологическом исследовании легких по поводу клинических признаков пневмонии и т.д. Для илеоцеональной локализации опухолей типичной жалобой является дискомфорт в брюшной полости, метеоризм, неустойчивый стул, что часто трактуется как синдром раздраженной кишки. Из-за десмопластической реакции брыжейки могут развиваться ишемия кишки и гидронефроз. Осложненное течение заболевания может манифестировать клиникой стеноза выходного отдела желудка,

перфорации полого органа, похуданием. На момент постановки диагноза опухоли обычно имеют размер более 2 см, прорастают мышечный слой и имеют метастазы в регионарных лимфоузлах.

Карциноидный синдром, впервые описанный в 1954 г. – основное клиническое проявление функционирующих карциноидов (см. таблицу). Помимо действия серотонина в возникновении этого синдрома предполагается роль секретируемого опухолью калликреина, что приводит к выделению избыточного количества брадикинина.

Надо отметить, что приливы с гиперемией кожи лица и шеи часто являются первым, а иногда единственным симптомом заболевания. Приливы могут длиться от 1–2 мин до нескольких часов и дней, один из типов приливов характеризуется ярко-красными пятнами неправильной формы, часто вокруг основания шеи и на руках. Цвет кожи может значительно изменяться: от красного до цианотического и далее вплоть до выраженной бледности. Эта маска чаще всего принимается у женщин за климактерические приливы, особенно если учесть, что заболеваемость карциноидом выше после 50 лет. Также жалобы могут расцениваться как вегетативные реакции в рамках невроза или нейроциркуляторной дистонии, что, естественно, отодвигает сроки распознавания болезни. Продолжительные приступы гиперемии могут сопровождаться отеком периорбитальной области и слезотечением, у некоторых больных появляются телеангиоэктазии на коже лица и шеи. Данные проявления могут быть спровоцированы приемом пищи и алкогольных напитков, волнением, возбуждением. Абдоминальные проявления: схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, диарея – напрямую обусловлены влиянием на моторику ЖКТ серотонина, однако конкурирующими причинами могут быть ишемия кишки, раздражение брыжейки, явления непроходимости, как и в случае с нефункционирующим карциноидом. Физикальное обследование на поздних стадиях болезни может выявить наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости, изменения периферических регионарных лимфоузлов.

Необходимо особо остановиться на сердечно-сосудистой симптоматике карциноидного синдрома, которая характеризуется тахикардией, болями в области сердца, повышением артериального давления (АД). Эти жалобы очень часты в повседневной практике терапевта и кардиолога, и достаточно трудно на рутинном приеме заподозрить у пациента карциноидную опухоль, а не более частую и известную клиницистам сердечно-сосудистую патологию. Фиброэластоз правых отделов сердца – трикуспидального клапана и клапанов легочной артерии – создают соответствующие аускультативную и эхографическую картины недостаточности или стеноза. В 1952 г. Bigok сообщил о 19-летнем юноше с клинической картиной недостаточности трехстворчатого клапана, пульмональным стенозом, цианозом, одышкой в покое, который умер во время ангиографии предположительно от карциноидного криза, а при аутопсии был найден злокачественный карциноид с обширным метастазированием в печень.

Высокие концентрации циркулирующих биологически активных аминов и пептидных гормонов не могут не затронуть функции высшей нервной деятельности, и, действительно, у пациентов с карциноидом часто фиксируются расстройства нервно-психического статуса. Фоновые расстройства проявляются астенодепрессивным синдромом. Кризовое течение характеризуется головными болями, тошнотой, рвотой, глубокой депрессией и вегетативной дисфункцией в виде выраженной потливости, озноба, гипертермии, гиперемии лица. Возможны икота, чувство голода и гипогликемии. При таких жалобах пациенты мо-

гут длительно находиться под наблюдением неврологов и терапевтов, даже психиатров, а настоящие причины страдания остаются нераспознанными.

По данным РОНЦ РАМН, типичный карциноид легких наиболее часто имеет центральную локализацию, располагаясь в области корня легкого, и может манифестировать развитием рецидивирующей пневмонии, непродуктивного кашля, кровохарканья, боли в грудной клетке. Заболевание чаще возникает после 50 лет. Этот тип опухоли характеризуется крайне торпидным течением, с низкой частотой выявления метастазов, не превышающей 10–15%. Наиболее частыми зонами локализации вторичных опухолей являются медиастинальные лимфатические узлы, печень, кости, а иногда и мягкие ткани. Стигмой плохого прогноза считают наличие регионарных лимфогенных метастазов в сочетании с паранеопластическим синдромом. Другим манифестным проявлением опухоли является эктопированный тип какого-либо нейроэндокринного синдрома. Синдром Кушинга (матронизм, диспластическое ожирение, артериальная гипертензия, сухость и истонченность кожи, багровые стрии на коже, нарушения углеводного обмена) является наиболее частым паранеопластическим проявлением болезни – около 1% от всех видов этого заболевания, поэтому скрининг на карциноидные опухоли включен в алгоритм обследования больных с синдромом Кушинга.

Тяжелым проявлением карциноидных опухолей является карциноидный криз. Он характеризуется интенсивно выраженными признаками: нарушениями ЦНС вплоть до потери сознания и комы, сердечно-сосудистыми расстройствами, включающими аритмии, артериальную гипертензию или гипотензию. Кризы могут возникнуть после стресса, при хирургических вмешательствах, травмах и при проведении химиотерапии. Карциноидный криз был ранее основной причиной смерти больных, в настоящее время благодаря новым методам лечения (в первую очередь, применению аналогов соматостатина) встречается редко, но может иметь место у больных с нераспознанным карциноидом. На сегодняшний день основной причиной смерти пациентов является органная недостаточность, которая проявляется на поздних стадиях заболевания.

Первичные карциноиды клинически проявляются лишь в 5–10% случаев, при метастазах в печень карциноидный синдром отмечается у 40–45% (до 95%) пациентов, в 50% случаев при поражении гонад, в 20% – при локализации в поджелудочной железе, у 20–30% больных с илеоюнальной локализацией опухоли, у 5% – с карциноидом легких.

Алгоритм обследования пациента при подозрении на карциноидный синдром

1. Обязательные лабораторные методы:

- определение 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в суточной моче (норма до 9 мг/сут), специфичность до 100%, эффективность 70%;
- определение хромогранина А в крови (норма до 4,5 ммоль/л), специфичность 60–100% и эффективность 70–100% при различных типах нейроэндокринных опухолей;
- нейроспецифическая енолаза в крови, повышается в 30-50% случаев карциноидов, и чаще всего у больных с мелкоклеточным раком легкого, дает приблизительную оценку размера опухоли. Совместное определение хромогранина А и нейроспецифической енолазы крови значительно повышает специфичность тестов.

Н.В.! При проведении биохимических анализов необходимо исключить из употребления продукты, содержащие большое количество серотонина (бананы, грецкие орехи и орех-пекан, авокадо, ананасы, кофе, шоколад, чай, бакла-

жаны, сливы), лекарственные препараты – ацетамифен, ацетанилид, кофеин, фторурацил, гвайфенезин, L-дофа, мелфалан, метамфетамин, метокарбамол, метисергида малеат, фенметразин, резерпин, салицилаты, которые могут привести к ложноположительным результатам проб. При патологических состояниях, осложненных кишечной непроходимостью, экскреция 5-ОИУК может увеличиваться до 9–25 мг/сут. Ложноотрицательные результаты могут быть при использовании следующих медикаментов: кортикотропин, n-хлорфенилаланин, хлорпромазин, гепарин, имипрамин, изониазид, метамин манделат, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазин, прометазин. У пациентов с очень высоким уровнем содержания хромогранина А в крови продолжительность жизни гораздо меньше, чем у пациентов с низким его уровнем. Ложноположительные повышения хромогранина А отмечаются при атрофическом гастрите, почечной недостаточности, воспалительных изменениях кишечника.

К желательным тестам относятся панкреатический полипептид, субъединицы хорионического гонадотропина, нейропептид К, субстанция Р плазмы, но они в рутинной практике не очень доступны для определения. Определенные карциноэмбрионального антигена (СЕА) в диагностике карциноидных опухолей также имеет конкретный смысл: его уровень обычно нормальный или минимальный. Если же концентрация СЕА повышена, следует подозревать другую опухоль.

2. Инструментальные методы:

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях – скрининг грубой органической патологии средостения и легких и синхронных опухолевых образований;
- рентгенография пищевода, желудка, ирригоскопия;
- экскреторная урография;
- эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, при подозрении на образование в легких – бронхоскопия;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза;
- УЗИ-доплерография сосудов;
- эхокардиография;
- спиральная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием – позволяют выявлять опухоль от 1 см и уступают в диагностической ценности только радиоизотопному сканированию сандостатиновых рецепторов и ангиографии;
- сцинтиграфия с октреосканом (^{111}In диэтилентриаминпентаацетат – ДТРА)-октреотидом, синтетическим аналогом соматостатина, как правило используется в дозе 2Мбк(^{111}In). Методика основана на том, что на поверхности клеток карциноидов имеются рецепторы к гормону соматостатину типа 2 и 5, примерно в 87% случаев они есть как в первичной опухоли, так и в метастазах. Чувствительность метода составляет 80–100% в зависимости от типа и локализации опухоли, и на настоящий момент считается «золотым стандартом» при диагностике, определении локализации и стадии нейроэндокринных опухолей. Исследование проводится через 24–48 ч после введения препарата, и принципиальным является малая скорость сканирования – 3–5 см/мин. В ином случае может быть ошибка в диагностике небольших поражений, позитивных по рецептору соматостатина, и поражений с низкой плотностью рецепторов. Если через 1 сут обнаружено сосредоточение изотопа в абдоминальной полости, то через 48 ч необходимо повторить сцинтиграфию для отображения содержания радионуклида в кишечнике. Совместное использование сцинтиграфии и КТ позволяет улучшить диагностику. Однако необходимо с сожалением отметить недостаточную доступность и высокую стоимость этого современного метода диагностики в нашей стране, что огра-

ничивает полноценное и своевременное обследование пациентов, хотя РОНЦ РАМН и располагает возможностями для проведения этого исследования. Тем не менее, сцинтиграфия не должна противопоставляться другим методам, поскольку она не позволяет выявить опухолевую ткань, лишённую рецепторов к соматостатину.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), еще более новый современный метод диагностики, дает возможность визуализировать опухоли от 5–10 мм ПЭТ с (^{11}C)5-НТР – универсальным радиоактивным индикатором, визуализирующим до 90% типов нейроэндокринных опухолей, более эффективны в диагностике карциноидных опухолей, чем КТ, МРТ и сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов. Чувствительность достигает 90%, выявляются опухоли от 3 мм в диаметре, исследование информативно и у больных без высокой продукции серотонина, что чрезвычайно важно. К сожалению, низкодифференцированные опухоли, не продуцирующие гормонов или секретирующие их в небольших количествах, дают ложноположительные результаты. Для этих опухолей характерна высокая пролиферативная способность и поглощение (^{18}F) фтордезоксиглюкозы, что также можно использовать в диагностике.

Применение всего комплекса современных методов исследования (рентгеноскопия, эндоскопия, УЗИ и эндоскопическая УЗИ, селективная артерио- и флебография, КТ, радионуклидные исследования, определение гормонов в крови и моче, иммуногистохимическое исследование биоптатов опухоли) обеспечивает правильный диагноз в 76,9–80% случаев заболеваний.

Дифференциальный диагноз проводится с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой (карциноид редко проявляется изолированным бронхоспазмом), заболеваниями, сопровождающимися симптомокомплексом «острого живота», климактерическим синдромом.

Лечение

Хирургическое вмешательство – удаление первичной опухоли и метастазов является основным лечением карциноидных опухолей и проводить его желательно в условиях онкологического стационара. Объем операции определяется в зависимости от локализации опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов. При карциноиде пищевода – одномоментная резекция и пластика пищевода, желудка – дистальная или проксимальная резекция или гастрэктомия со стандартной лимфодиссекцией. При локализации карциноида в тонкой кишке – удаление соответствующего отдела кишки с регионарными лимфоузлами и брыжейки, аппендэктомия при опухоли червеобразного отростка до 2 см, а при большем размере – правосторонняя гемиколонэктомия. При расположении карциноидной опухоли в толстой и прямой кишке проводится оперативное лечение по принятым принципам. Расположение карциноида поджелудочной железы может потребовать экономной резекции органа, дистальной резекции поджелудочной железы, панкреатодуоденальной резекции. При резектабельных метастатических очагах в печени осуществляется атипичная или анатомическая резекция, при невозможности показано лигирование, чрескожная эмболизация или химиоэмболизация печеночной артерии. Карциноидные опухоли легкого – наиболее благоприятно протекающие злокачественные опухоли, оперативное лечение является единственным радикальным методом лечения, объем вмешательства широко варьирует, возможно органосохраняющие операции и использование эндоскопических методов, в том числе как подготовительного этапа перед основными хирургическими манипуляциями.



Паллиативными симптоматическими методами лечения признана биотерапия – использование аналогов соматостатина и рекомбинантного интерферона (ИФН) α , кроме того, лечение аналогами соматостатина проводят перед операцией для предотвращения карциноидного кризиса во время хирургического вмешательства. Лечение начинают с введения Сандостатина 100 мкг 2–3 раза в день подкожно. При хорошем клиническом эффекте возможно перейти на введение пролонгированной формы Окстреоида – Сандостатин LAR в дозе 20–30 мг каждые 4 нед, или Аутогель Лантреотид 90–120 мг подкожно каждые 4 нед (доза титруется индивидуально), или Лантреотид по 30 мг внутримышечно каждые 10–15 дней. Эта терапия приводит к полному исчезновению приливов примерно у 60% больных с одновременным снижением частоты и/или тяжести вдвое более чем у 85% пациентов, диарея исчезает у 30% больных, улучшение симптоматики – в 75%. Более чем у 50% больных снижается суточное выделение с мочой 5-ОИУК, отмечаются кратковременные противоопухолевые эффекты октреотида, но со временем может развиться нечувствительность к аналогам соматостатина. К побочным эффектам терапии относят абдоминальный дискомфорт и стеаторею, образование камней в желчном пузыре, которые по большей части остаются бессимптомными. Показания к применению аналогов соматостатина при нефункционирующих опухолях не установлено, в одном из исследований показано улучшение качества жизни после приема лантреотида, исследования будут продолжаться.

Сравнимым по эффективности методом лечения является использование рекомбинантного ИФН- α , который оказывает антипролиферативный, апоптотический эффекты и воздействие на дифференцировку и иммуномодулирование ангиогенеза. Другим действием ИФН- α является индукция фиброза в метастазах печени. Рекомендованная доза 3–9 \times 1 млн ЕД подкожно ежедневно или через день, необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от возраста, пола и веса больного. Частота биохимического ответа составляет 15–45%, комбинация с аналогами соматостатина не улучшает результат лечения. Существуют менее токсичные препараты пегилированного (конъюгированного с полиэтиленгликолем) ИФН, который вводят 1 раз в неделю, и дозы его могут быть больше. Побочные эффекты: анорексия, гриппоподобный синдром, похудание, гепатотоксичность, токсическое действие на костный мозг, аутоиммунные нарушения, депрессия и другие психические расстройства.

Нейрообменноэндокринные опухоли (НЭО) трудно назвать высокочувствительными к химиотерапии, так как в них высокая экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и низкая митотическая активность. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО и при опухолях, резистентных к другим видам лечения. Считается, что комбинация стрептозотоцина и доксорубина эффективна у 15–69% больных, комбинация стрептозотоцина с фторурацилом – у 15–45%. При анаплазированных формах НЭО предпочтение отдается сочетанию цисплатина с эпозидом, эффект достигается примерно в 67% случаев. При высокодифференцированных НЭО 1-й линией лечения является биотерапия (аналоги соматостатина с возможным добавлением ИФН- α), и лишь во вторую очередь используют химиотерапию. Однако химиотерапия доступными в настоящее время препаратами у больных с локализацией в тощей/подвздошной кишке не рекомендуется, исключение возможно только в отношении низкодифференцированных карциноидов. При низкодифференцированных карциноидах с высокой степенью пролиферативной активности последовательность обратная – химиотерапия и затем биотерапия. Наличие карциноидного и нейроэндокринного

синдромов диктует необходимость совместного применения химиотерапии и аналогов соматостатина.

Применяется еще так называемая радиотаргетная терапия – целевое воздействие аналогами соматостатина, маркированного радионуклидами, на рецепторы к соматостатину, экспрессированные на клетках опухоли. Этот метод пока доступен только в нескольких высокоспециализированных центрах. Сутью метода является быстрое накопление радионуклида в новообразовании, наиболее перспективными считают терапию с использованием ^{90}Y -DOTA-ocetreotide и ^{177}Lu -DOTA-ocetreotide в кумулятивной дозе 600–800 мКю. Количество больных, получивших это лечение, еще скромное, по данным наблюдения стабилизация состояния наступила у 69% пациентов, общее клиническое улучшение – у 63%, эффект ограничивался количеством метастазов в печени. Побочные эффекты связаны с нарушением кровяной системы и выделительной функции почек, для нефропротекции используются инфузии лизина и аргинина. Радиотаргетная терапия может быть рекомендована неоперабельным пациентам с клиническими проявлениями НЭО, у которых доказана экспрессия соматостатиновых рецепторов на клетках опухоли.

Симптоматическая терапия включает гипотензивную, антигистаминную терапию, диуретики, бронходилататоры, антидиарейные препараты, в зависимости от жалоб конкретного пациента.

Перспективным методом лечения НЭО могут быть воздействия ингибиторами ангиогенеза (Бевацизумаб и некоторые другие), которые уже показали свою эффективность при лечении метастатического колоректального рака.

Как и в случае других злокачественных опухолей, прогноз для пациентов с карциноидами тесно связан с распространенностью процесса. Пятилетняя выживаемость при наличии только первичной опухоли органов ЖКТ составляет примерно 94% (аппендикс – 99%, тонкая кишка – 75%), при вовлечении регионарных лимфоузлов – примерно 64%, причем хуже всего при опухолях желудка (23%). При отдаленных метастазах выживаемость в среднем не превышает 18%. Однако в группе типичного карциноида легких 5-летняя выживаемость в целом составляет порядка 90%, а по данным РОНЦ РАМН, – 100%, при низкодифференцированном карциноиде – всего 37%.

После проведенного хирургического лечения и/или биотерапии, химиотерапии или любой комбинации этих методов необходимо пожизненное наблюдение за пациентом. В течение первых 6 мес – каждые 2 мес, затем каждые 3 мес до 2-летнего периода, с 3-го года – каждые полгода, после 5 лет наблюдения – 1 раз в год.

Объем динамического наблюдения:

- маркеры карциноида (как минимум 5-ОИУК, хромогринин А, возможно – серотонин и нейронспецифическая енолаза крови);
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- КТ или МРТ при наличии показаний.

N.B.! Лица с MEN-1 во 2–3-й декаде жизни и их родственники должны подвергаться тщательному скрининговому мониторингу с обязательным определением паратиреоидного гормона, хромогринина А, гастрина и инсулина, кальция крови натощак, а у женщин – еще и пролактина крови.

Как становится понятно, заподозрить карциноидную опухоль можно только при очень тщательном сборе анамнеза и большом внимании к «нетипичным» жалобам больного и их сочетании, однако главная роль в установлении этого трудного для клинициста диагноза принадлежит лабораторным и инструментальным методам обследования. И как не согласиться с мудростью врачей прошлого: «Если болезнь не определена, невозможно и лечить ее» (Ас-Самарканди).