

*Ирина Михайловна Шестопалова¹, Алла Анатольевна Маркович²,
Анастасия Ангреевна Каширина³, Леонид Александрович Мерзликин⁴,
Антонио Константинович Чекини⁵*

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

¹ Д. м. н., заведующая, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения

(поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Ординатор кафедры внутренних болезней Ставропольской государственной медицинской академии

(355017, РФ, г. Ставрополь, ул. Мира, г. 310)

⁴ Д. м. н., врач, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Аспирант, отделение торакальной онкологии торакоабдоминального отдела

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения, Маркович Алла Анатольевна, e-mail: a-markovich@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли обладают способностью вырабатывать гормоны и вазоактивные пептиды, избыточная продукция которых приводит к возникновению различных симптомов и синдромов вследствие поражения разных органов. В частности, при поражении сердца — к развитию фиброэластоза эндокарда и карциноидной болезни сердца. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с карциноидным синдромом до настоящего времени являются одной из основных причин смертности, поэтому своевременная диагностика и лечение приводят к значительному улучшению качества и продолжительности жизни больных. В статье освещено современное состояние проблемы поражения сердца при нейроэндокринных опухолях. Представлена краткая историческая справка, подробно описаны клинические симптомы, инструментальные и биохимические методы диагностики. Изложены общие принципы лечения карциноидной болезни сердца.

Ключевые слова: карциноидная болезнь сердца, патогенез, клиническая картина, принципы обследования и лечения.

Карциноидная болезнь сердца (КБС), или карциноидный кардиальный синдром, — одно из проявлений развернутой клинической картины функционирующих нейроэндокринных опухолей (НЭО), обусловленное фиброэластозом или утолщением эндокарда, преимущественно правого желудочка (ПЖ) и клапанов, вследствие избыточной продукции серотонина и других вазоактивных метаболитов НЭО.

КБС выявляется у каждого второго пациента с карциноидным синдромом (КС), у каждого пятого пациента

может быть началом клинических проявлений функционирующих НЭО. До настоящего времени КБС остается одной из основных причин заболеваемости и смертности пациентов с КС [1; 2]. При этом каждая четвертая смерть от КС происходит от сердечной недостаточности.

В 1952 г. G. Bjork и соавт. [3] впервые описали клинические проявления КБС у пациента со стенозом отверстия легочного клапана и с недостаточностью трехстворчатого клапана. Хирургическая коррекция патологии клапанов при карциноидном поражении сердца впервые выполнена в 1963 г. В ранних публикациях применение клапанной хирургии ограничивалось неприемлемо высокой послеоперационной летальностью (20—50%) [4; 5]. В более поздних работах успехи кардиохирургии обусло-

вили снижение послеоперационной летальности до 10% и менее, что расширило показания к хирургическому лечению таких больных [6; 7].

В последние годы интерес к проблеме КБС возрос в связи с успехами диагностики и лечения НЭО.

В патогенезе КБС следует отметить существенную роль биологически активных веществ, в первую очередь серотонина. Он участвует в реакциях, приводящих к росту соединительной ткани и появлению связанного с опухолью фиброза. В частности, этот гормон стимулирует синтез коллагена интерстициальными клетками клапанов сердца [4; 8; 9]. Тахикинины, брадикинины, гистамин, вещество Р и другие медиаторы также действуют как стимуляторы фиброобразования и рассматриваются в патогенезе КБС.

Фиброэластоз эндокарда и клапанов обнаруживается в виде бляшкообразных утолщений эндокарда, состоящих из гладких мышечных клеток, которые окружены стромой, богатой мукополисахаридами, коллагеном и микрофибриллами, не пенетрирующими во внутреннюю эластическую оболочку. Смещение клапанных створок, сухожильных хорд и сосочковых мышц приводит к возникновению дефекта клапанного аппарата правых отделов сердца, что проявляется нарушением внутрисердечной гемодинамики: регургитацией, стенозами или тем и другим одновременно.

Фиброз может обусловить крайне опасные нарушения гемодинамики из-за клапанной патологии. Во-первых, повышение жесткости клапанов правых отделов сердца снижает возможность перекачивания крови из ПЖ в легкие, а затем в левые отделы, что приводит к перегрузке объемом и дилатации правого предсердия и ПЖ, т. е. к формированию эксцентрической гипертрофии правых отделов [1; 10—12]. Во-вторых, рано наступает венозная застой в большом круге кровообращения. Он обусловлен повышением давления в правом предсердии и полых венах. В-третьих, гемодинамически значимое следствие пороков — выраженное снижение сердечного выброса, особенно при физической нагрузке, что сопровождается нарушением перфузии периферических органов и тканей.

КС встречается примерно в 10% случаев НЭО и чаще возникает при метастатическом поражении печени. Поэтому возникновение КС связывают с нарушением печеночного барьера и выходом пептидов в системный кровоток. Высокие концентрации высвобождаются опухолью в нижнюю полую вену и далее — в правые отделы сердца [9; 13]. Кровь затем проходит через легкие, в которых разрушаются побочные продукты распада опухоли. Этим объясняется преобладание поражения клапанов правых отделов сердца, что сопровождается в дальнейшем нарушением гемодинамики. Увеличенное давление в ПЖ и его дилатация вследствие гемодинамической перегрузки иногда вызывают повторное открытие овального отверстия и, таким образом, создают шунт между правым и левым предсердиями с риском развития левосторонней КБС. Следует подчеркнуть, что при КБС поражаются главным образом правые отделы (правое предсердие и ПЖ), тогда как поражение клапанов левых отделов сердца наблюдается в 10—15% случаев. Метастазы в миокарде выявляются менее чем в 5%

случаев [2; 10]. Метастазы в проводящей системе сердца отмечаются редко [14].

Диагноз КБС устанавливают на основании совокупности симптомов, прежде всего проявлений самого КС, проявлений сердечно-сосудистой патологии, а также клинических симптомов, обусловленных локализацией очагов поражения.

Для клинической картины КС характерны приливы крови к голове, диарея, бронхоспазм (шумное дыхание).

Вазомоторные нарушения по типу приливов крови проявляются гиперемией кожи в виде эритематозного покраснения кожных покровов головы и шеи (область прилива крови к лицу). Во время сосудистой реакции цвет кожи может изменяться от красного до цианотического, а затем наблюдается выраженная бледность. Продолжительные приступы гиперемии изредка сопровождаются слезотечением и отеком периорбитальной области. Системные эффекты также могут проявляться тахикардией и артериальной гипотензией, но иногда артериальное давление не изменяется. Артериальная гипертензия регистрируется редко, в связи с чем КС нельзя считать ее причиной.

Симптоматика поражений желудочно-кишечного тракта — выраженный абдоминальный синдром, который проявляется наличием диареи, болями по ходу кишечника. Сосудодвигательные реакции сопровождаются усиленной перистальтикой, урчанием в животе с внезапными болевыми приступами и острым развитием диареи. Однако чаще диарея бывает хронической с секреторным компонентом, в тяжелых случаях сопровождается нарушением процессов всасывания в кишечнике.

Влияние серотонина на гладкую мускулатуру бронхов может приводить к резкому сужению последних и развитию астмоидных приступов. Продолжительность приступов значительно варьирует — от 30 с до 10 мин, причем в ряде случаев приступы могут повторяться несколько раз в течение суток. Их возникновение чаще всего провоцируется нервным или физическим напряжением, приемом алкоголя.

Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные преобладанием поражения клапанов правых отделов сердца, сопровождаются появлением или усугублением признаков венозного застоя, прежде всего в большом круге кровообращения. Больные отмечают быстрое нарастание отеков, увеличение живота, чувство распирания по всему животу, как правило, указывающее на появление асцита. Появляется тяжесть в правом подреберье, что обусловлено гепатомегалией (растяжение глассоновой капсулы). Второй важный признак — возникновение одышки либо изменение ее характера (уменьшение интенсивности одышки при легочной гипертензии). Третий клинический признак — увеличение общей слабости и быстрой утомляемости при выполнении минимальной нагрузки. Такое снижение физической активности объясняется резким уменьшением сердечного выброса.

Клиническая картина КС и симптомы поражения клапанов правых отделов сердца дополняются проявлениями, обусловленными локализацией очагов поражения. Помимо гормонального воздействия диссеминированный процесс может стать причиной непроходимости

кишечника или кишечного кровотечения [11; 15; 16]. Иногда КС сопровождается миастенией, болью в костях.

При осмотре необходимо обращать внимание на признаки, характерные для правожелудочковой недостаточности. Это, прежде всего, выраженный акроцианоз, иногда с желтушным оттенком, что обусловлено застоем крови в венах большого круга кровообращения и нарушением в связи с этим функции печени. Лицо больных одутловатое. Вены шеи набухшие, даже в вертикальном положении. При выраженной недостаточности трехстворчатого клапана можно обнаружить пульсацию вен шеи, совпадающую с систолой желудочков (положительный венный пульс). Правая граница относительной сердечной тупости смещена вправо за счет дилатации правых отделов. Отмечается также значительное расширение границ абсолютной тупости сердца. Обращает на себя внимание выраженная разлитая прекардиальная пульсация, обусловленная значительной гипертрофией и дилатацией ПЖ. Пульсация определяется слева от грудины (усиленный и разлитой сердечный толчок) и распространяется на эпигастральную область. Иногда заметно даже ритмичное сотрясение грудины. Печень увеличена, иногда значительно, резко уплотнена, умеренно болезненная при пальпации, ее край закруглен, при сформировавшемся кардиальном печеночном фиброзе становится плотной, край ее заостряется.

Проявления патологии правых отделов сердца дополняются данными аускультации: изменение звучности I и II тонов сердца, появление патологического III тона (при недостаточности трикуспидального клапана). При выслушивании диастолического шума по левому краю грудины, реже над мечевидным отростком можно предполагать стеноз трикуспидального или недостаточность клапана легочной артерии. На недостаточность трехстворчатого клапана указывает систолический шум, выслушиваемый между левым краем грудины и левой срединно-ключичной линией в V—VI межреберье, реже над мечевидным отростком.

При инструментальных исследованиях также выявляется патология правых отделов сердца. Следует подчеркнуть, что инструментальная диагностика КБС сопряжена с трудностями, так как при выполнении рентгенографии органов грудной клетки или электрокардиографического исследования признаки поражения сердца не выявляются у каждого второго пациента.

Для рентгенологической картины характерно выбухание дуг ПЖ и правого предсердия, расширение центральных ветвей легочной артерии.

Характерными для КБС считаются следующие электрокардиографические признаки [11; 17—19]: гипертрофия и перегрузка правого предсердия и ПЖ, блокады ножек пучка Гиса, синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий; снижение комплекса QRS; неспецифические нарушения реполяризации (см. рисунок).

Трансторакальная эхокардиография — ЭхоКГ («золотой стандарт») позволяет выявить специфическую картину карциноидного сердца более чем у 70% пациентов: утолщение, уплотнение створок трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, реже эндокарда ПЖ, интимы полых вен, самой легочной артерии и ко-



Рисунок. Электрокардиограмма пациента 55 лет, наблюдавшегося по поводу нейроэндокринной опухоли без выявленного первичного очага, метастазов в печени и брыжейке тонкой кишки, карциноидного поражения сердца. Фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 72 мин⁻¹, очаговый кардиофиброз, нарушение внутрисердечной проводимости по правой ножке пучка Гиса.

ронарного синуса [14; 20—22]. При двухмерной ЭхоКГ могут выявляться косвенные признаки порока — дилатация и гипертрофия правого предсердия и ПЖ, соответствующие объемной перегрузке этих отделов сердца. Обнаруживаются парадоксальные движения межжелудочковой перегородки и систолическая пульсация нижней полых вен. Прямые и достоверные признаки трикуспидальной регургитации определяются при доплеровском исследовании. В зависимости от степени недостаточности при цветовом доплеровском исследовании струя трикуспидальной регургитации выявляется в правом предсердии на различной его глубине. Иногда она достигает нижней полых вен и печеночных вен [5; 23]. При доплеровском исследовании клапанной недостаточностью считаются признаки регургитации. Признаки стеноза выявляются в случае увеличения скоростей потоков на клапанах, а также при увеличении максимального градиента давления [11; 17; 20]. Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов преобладает трикуспидальная регургитация; часто выявляются комбинированные пороки трикуспидального и клапана легочной артерии.

В качестве дополнения к трансторакальной ЭхоКГ чреспищеводная ЭхоКГ может потребоваться для визуализации клапана легочной артерии и определения выраженности легочного стеноза, который часто недооценивается из-за низкого сердечного выброса при выраженной трикуспидальной регургитации [11; 17].

Диагноз КБС основывается на клинических и инструментальных данных и дополняется определением специфических биохимических маркеров, которыми считаются 5-гидроксининдолуксусная кислота (5-ОИУК) в моче и серотонин в плазме крови [24; 25].

Прогрессирование поражения клапанных структур ассоциируется с высоким пиковым уровнем 5-ОИУК. Вероятность поражения сердца увеличивается при длительном повышении этого биомаркера в моче более

75 мкмоль/сут. Напротив, постоянно низкий уровень 5-ОИУК предполагает более благоприятное течение КБС [12; 14; 22; 25].

Гиперпродукция серотонина может служить признаком развития фиброза эндокарда.

Выявление повышенного уровня 5-ОИУК и серотонина у больных с КС позволяет своевременно назначить медикаментозное лечение и тем самым предотвратить или приостановить развитие кардиальных фиброзных изменений.

Перспективным в диагностическом плане считается определение в плазме натрийуретических пептидов (NTproBNP) [10]. Натрийуретические пептиды продуцируются предсердиями и желудочками. Их циркуляция возрастает при увеличении гемодинамической нагрузки на миокард. Высокий уровень в плазме крови предсердных натрийуретических пептидов ассоциируется с карциноидным сердцем, и их высокий уровень служит прогностическим фактором более неблагоприятного прогноза [12; 14; 25]. Недавно было показано, что N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида имеет большую точность для диагностики карциноидной болезни сердца, чем предсердный натрийуретический пептид [12; 14].

Избыточная продукция хромогранина А (пороговый уровень в сыворотке крови 30 ЕД/л) указывает на возможное прогрессирование опухоли. Определение хромогранина А позволяет получить информацию о тенденции течения НЭО и помогает осуществлять более жесткий контроль заболевания.

Общие принципы лечения КБС предусматривают комплексное лечение НЭО, симптоматическую терапию правожелудочковой сердечной недостаточности, а также хирургическое лечение патологии клапанов, что является весьма перспективным направлением.

Комплексное лечение НЭО предполагает активную хирургическую тактику: радикальные и циторедуктивные операции. Последние выполняют для уменьшения опухолевой массы и, как следствие, — снижения уровня экспрессии гормонов. Кроме того, применяются такие методы, как химиоэмболизация и радиочастотная абляция. Современные возможности лечения НЭО значительно расширились за счет внедрения в практику системной терапии, которая предполагает биотерапию аналогами соматостатина и интерферонами α , химиотерапию, таргетную терапию. Методом выбора при неоперабельных или метастатических новообразованиях является радионуклидная терапия.

Основными системными препаратами при КБС служат аналоги соматостатина. Они контролируют клинические синдромы, которые вызваны гиперсекрецией вазоактивных соединений, снижают риск развития карциноидных кризов и специфического фиброза [10; 13]. В настоящее время аналоги соматостатина считаются препаратами первого ряда при КС. Учитывая значимое снижение риска развития специфического фиброза, их следует назначать всем больным, у которых превышен пороговый уровень биомаркеров. Теоретически привлекательным является предположение, что широкое применение аналогов соматостатина за последние несколько десятилетий привело к уменьшению числа новых случа-

ев ИБС, однако данное наблюдение пока не подтверждено ни в одном клиническом исследовании.

При нарушениях гемодинамики, обусловленных патологией клапанов правых отделов сердца, одним из методов симптоматической терапии является лечение правожелудочковой недостаточности. Застойная сердечная недостаточность обычно поддается терапии диуретиками и венозными вазодилататорами. Дозу подбирают в зависимости от диуреза и выраженности отеков. При тяжелой рефрактерной трикуспидальной недостаточности назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Сердечные гликозиды эффективны при фибрилляции предсердий. При рефрактерной сердечной недостаточности и тяжелой дисфункции ПЖ показаны инотропные средства (предпочтительно добутамин).

При клапанной хирургии обсуждаются два принципиальных вопроса: во-первых — сроки протезирования; во-вторых — виды протезов. На начальных этапах развития хирургии этого раздела операции выполняли только при выраженных клинических проявлениях патологии клапанов, в настоящее время хирургическое лечение предлагается все большему числу больных при легких проявлениях патологии клапанов, поскольку усиление проявлений КБС повышает риск смерти в послеоперационный период [4]. Преимущество механических протезов заключается в лучшей гемодинамике и в отсутствии риска дегенерации клапанов, индуцированной воздействием биологически активных веществ. В то же время обязательное применение антикоагулянтов в случае использования механических протезов представляет значительный риск кровотечений в процессе эмболизации печеночных артерий или других хирургических процедур, выполняемых для достижения гормонального контроля. Выбор метода протезирования следует делать индивидуально.

Результаты применения современных принципов лечения за последние два десятилетия свидетельствуют об увеличении средней продолжительности жизни больных с метастатическими НЭО с 1,5 до 7 лет [4; 26]. По данным литературы, рост выживаемости объясняется лучшими результатами лечения и более частым применением протезирования клапанов сердца. Возможно, улучшенный прогноз также отражает эффект все более широкого применения хирургической циторедукции, абляции метастазов в печени и системного применения аналогов соматостатина.

Таким образом, для своевременного выявления поражения сердца при диагностике КБС следует назначать трансторакальную ЭхоКГ.

При наличии клинических признаков застойной сердечной недостаточности у больных КБС рекомендуется применять кардиомаркеры (NTproBNP) для оценки тяжести состояния больного КБС и эффективности лечения.

Уровень биохимических маркеров (5-ОИУК, серотонин, хромогранин А) необходимо определять при назначении системной терапии.

Эффективное лечение карциноидного сердца предполагает лечение аналогами соматостатина, раннюю операцию на пораженных клапанах сердца наряду с терапией сердечной недостаточности.

Комплексное патогенетическое и симптоматическое лечение КБС позволит увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / Muller J. E., Connolly H. M., Rubin J., Seward J. B., Modesto K., Pellikka P. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1005—1015.
2. Shehata B. M., Thomas J. E., Doudenko-Rufforny I. Metastatic carcinoid to the conducting system—is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 126. — P. 1538—1540.
3. Biork G., Axen O., Thorson A. Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiology // *Am. Heart J.* — 1952. — Vol. 44. — P. 143—148.
4. Modlin I. M., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. — Felsenstein C. C. P., 2007. — 294 p.
5. Assessment of patient foramen ovale in carcinoid heart disease / Mansencal N., Mitry E., Forissier J. F., Martin F., Redheuil A., Lepre C., Farcot J. C., Joseph T., Lacombe P., Rougier P., Dubourg O. // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151. — P. 1129.
6. Carcinoid heart disease: early failure of an allograft valve replacement / Ohri S. K., Schofield J. B., Hodgson H., Oakley C. M., Keogh B. E. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1161—1163.
7. Bioprosthetic tricuspid valve stenosis associated with extensive plaque deposition in carcinoid heart disease / Ridker P. M., Chertow G. M., Karlson E. W., Neish A. S., Schoen F. J. // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 1835—1838.
8. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н., Кузьминов А. Е. — М: Литтерра, 2007. — С. 103.
9. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects / Rajamannan N. M., Caplice N., Anthikad F., Sebo T. J., Orszulak T. A., Edwards W. D., Tajik J., Schwartz R. S. // *J. Heart. Valve. Dis.* — Vol. 10. — 2001. — P. 827—831.
10. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substance to ultrasound-detectable cardiac abnormalities / Lundin L., Norheim I., Landelius J., Oberg K., Theodorsson-Norheim E. // *Circulation.* — 1988. — Vol. 77. — P. 264—269.
11. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients / Pellikka P. A., Tajik A. J., Khandheria B. K., Seward J. B., Callahan J. A., Pitot H. C., Kvols L. K. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1188—1196.
12. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor / Zuetenhorst J. M., Bonfrer J. M., Korse C. M., Bakker R., van Tinteren H., Taal B. G. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1609—1615.
13. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine / Connolly H. M., Crary J. L., McGoon M. D., Hensrud D. D., Edwards B. S., Edwards W. D., Schaff H. V. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 581—588.
14. Evaluation of glycosaminoglycan content and 5-hydroxytryptamine 2B receptor in the heart valves of Sprague-Dawley rats with spontaneous mitralvalvulopathy — a possible exacerbation by dl-amphetamine sulfate in Fischer 344 rats? / Elangbam C. S., Wehe J. G., Barton J. C., Krull D. L., Nyska A., Crabbs T., Kissling G. E. // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 2006. — Vol. 58. — P. 89—99.
15. Rate variability in carcinoid heart disease / Hoffmann J., Grimm W., Menz V., Wied M., Funck R., Arnold R., Maisch B. // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 128—131.
16. Atrial fibrillation in carcinoid heart disease: The role of Serotonin. A review of the literature / Langer C., Piper C., Vogt J., Heintze J., Butz T., Lindner O., Burchert W., Kersting C., Horstkotte D. // *Clin. Res. Cardiol.* — Vol. 96. — P. 114—118.
17. Transoesophageal echocardiography improves the diagnostic value of cardiac ultrasound in patients with carcinoid heart disease / Lundin L., Landelius J., Andren B., Uberg K. // *Br. Heart J.* — 1990. — Vol. 64. — P. 190—194.
18. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart / Moysakis I. E., Rallidis L. S., Guida G. F., Nihoyannopoulos P. I. // *J. Heart Valve Dis.* — 1997. — Vol. 6. — P. 625—630.
19. Ross E. M., Roberts W. C. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease // *Am. J. Med.* — 1985. — Vol. 79. — P. 339—354.
20. Connolly H. M., Pellikka P. A. Carcinoid heart disease // *Cur. Cardiol. Report.* — 2006. — Vol. 8. — P. 96—101.
21. Ferrans V. J., Roberts W. C. The carcinoid endocardial plaque; an ultrastructural study // *Hum. Pathol.* — 1976. — Vol. 7. — P. 387—409.
22. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats / Gustafsson B. I., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J. P., Brunsvik A., Solligard E., Fossmark R., Bakke I., Syversen U., Waldum H. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1517—1522.
23. Carcinoid heart disease: diagnosis by two-dimensional echocardiography / Howard R. J., Drobac M., Rider W. D., Keane T. J., Finlayson J., Silver M. D., Wigle E. D., Rakowski H. // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66. — P. 1059—1065.
24. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease / Zuetenhorst J. M., Korse C. M., Bonfrer J. M., Bakker R. H., Taal B. G. // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90. — P. 2073—2079.
25. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 151—160.
26. Prognosis of carcinoid heart disease analysis of 200 cases over two decades / Moler J. E., Pellikka P. A., Bgernheim A. M., Schaff H. V., Rubin J., Connolly H. M. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 3320—3327.

Поступила 23.07.2011

*Irina Mikhailovna Shestopalova¹, Alla Anatolievna Markovich²,
Anastasia Andreyevna Kashirina³, Leonid Alexandrovich Merzlikin⁴,
Antonio Konstantinovich Chekini⁵*

BASIC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARCINOID HEART DISEASE

¹ MD, PhD, DSc, Head, Hospital Therapy and Functional Diagnosis Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ Attending Physician, Chair of Internal Diseases, Stavropol State Medical Academy
(310, ul. Mira, Stavropol, 355017, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Physician, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ Postgraduate Student, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Markovich Alla Anatolievna, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: a-markovich@yandex.ru

Neuroendocrine tumors can produce hormones and vasoactive peptides whose overproduction leads to development of symptoms and syndromes due to various organic lesions, in particular to endocardial fibroelastosis and carcinoid heart disease in patients with cardiac disorders. Cardiovascular complications in patients with carcinoid syndrome are a leading cause of death, therefore timely diagnosis and treatment may considerably improve quality of life and prolong survival. The paper describes current state of knowledge about cardiac disorders associated with neuroendocrine tumors. It contains a brief historical overview, a detailed presentation of clinical symptoms, instrumental and biochemical diagnostic techniques, general guidelines for the treatment of carcinoid heart disease.

Key words: carcinoid heart disease, pathogenesis, clinical pattern, guidelines for examination and treatment.