

Диагностика миксомы сердца

Трисветова Е.Л., Борис А.М., Юдина О.А., Анискевич О.Р.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L., Boris A.M., Yudina O.A., Aniskevich O.R.

Belarusian State Medical University, Minsk

Diagnosis of cardiac myxoma

Резюме. Миксомы сердца являются самыми распространенными доброкачественными опухолями, их выявляют в любом возрасте, чаще у женщин. Неспецифические признаки заболевания обуславливают позднюю диагностику, развитие осложнений, ухудшение прогноза жизни. Миксомы встречаются как спорадические и семейные случаи, последние выявляют у 4,5–10% пациентов, подтверждая диагноз молекулярно-генетическими исследованиями. К частым клиническим синдромам относятся эмболический, конституциональный и внутрисердечной обструкции, манифестирующим под «маской» других заболеваний. Появление синдромов у пациентов без другой патологии сердца обосновывает выполнение эхокардиографического исследования или магнитно-резонансной томографии, подтверждающих диагноз миксома сердца. После хирургического удаления миксомы для верификации диагноза проводят гистологическое исследование. **Ключевые слова:** миксома сердца, эпидемиология, гистогенез, клинические признаки, диагностика, редкие проявления.

Медицинские новости. – 2020. – №9. – С. 52–57.

Summary. Cardiac myxomas are the most common benign heart tumors, they are detected at any age, more often in women. Nonspecific signs of the disease cause late diagnosis, the development of complications, worsening prognosis of life. Myxomas occur as sporadic and familial cases, the latter being detected in 4.5–10% of patients, confirming the diagnosis by molecular genetic studies. Frequent clinical syndromes of myxoma include embolic, constitutional and intracardiac obstruction, manifesting under the «mask» of other diseases. The appearance of syndromes in patients without another heart pathology justifies the implementation of an echocardiographic study or magnetic resonance imaging, confirming the diagnosis of myxoma of the heart. After surgical removal of myxoma of the heart, a histological examination is performed to verify the diagnosis.

Keywords: cardiac myxoma, epidemiology, histogenesis, clinical signs, diagnosis, rare manifestations.

Meditsinskie novosti. – 2020. – N9. – P. 52–57.

К редким заболеваниям относятся опухоли сердца, злокачественные и доброкачественные, первичные и вторичные, метастатические. Среди доброкачественных наиболее распространенными являются миксомы сердца, протекающие с манифестацией клинических признаков или бессимптомно. Их этиология неизвестна, в большинстве случаев опухоль появляется спорадически, реже – как компонент семейного генетически обусловленного заболевания – комплекса Carney's. Факторы риска развития миксомы не определены, обсуждаются вопросы гистогенеза.

Клиническая диагностика в случае малосимптомного течения вызывает трудности, и миксома продолжительное время остается не распознанной. При появлении синдромов (конституциональный, эмболический, внутрисердечной обструкции) их неспецифичность обуславливает ошибочную трактовку, неэффективное лечение и развитие осложнений. Манифестация миксом сердца с нетипичными патологическими изменениями удлиняет сроки обследования пациентов и ухудшает прогноз жизни. Несмотря на низкую заболеваемость, при данных опухолях развиваются серьезные осложнения, включающие нарушения мозгового кровообращения, аритмии сердца, сердечную недостаточность, внезапную сердечную смерть. Знание клинических особенностей и выполнение современных инструментальных методов диагностики позволяют своевременно выявить миксому сердца и предотвратить осложнения.

Определение, эпидемиология, этиология

Миксома является первичной доброкачественной опухолью, развивающейся из мультипотентных мезенхимальных клеток эндокарда, способных к дифференцировке в нервные и эпителиальные клетки, которые продуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста, инициирующий в свою очередь ангиогенез и рост опухоли на ранних стадиях [1]. По определению ВОЗ, миксома сердца – это новообразование, состоящее из звездчатых объемных мезенхимальных клеток, расположенных в миксоидной строме. По мнению К.А. Рогова и соавт., гистогенез миксомы характерен для доброкачественной дизонтогенетической гамартомы, развивающейся из незрелого эндотелия [2].

Первичные опухоли сердца встречаются редко – от 0,0017% до 0,19% случаев, у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, их обнаруживают в 0,3% случаев, при этом среди доброкачественных опухолей наиболее распространенными (50–83%) являются миксомы сердца [3, 4]. Ежегодный показатель заболеваемости миксомами сердца составляет 0,5 на 1 млн населения среди взрослых людей 30–60 лет. Результаты метаанализа 74 публикаций из разных стран мира с участием 8849 пациентов с опухолями сердца показали, что доброкачественные опухоли сердца диагностируют в 84,6% случаев, из них в 68,7% – миксомы [5].

Миксомы встречаются часто как спорадические случаи, реже – в 4,5–10% – семейные (наследственные). У женщин отмечают более высокий уровень заболеваемости,

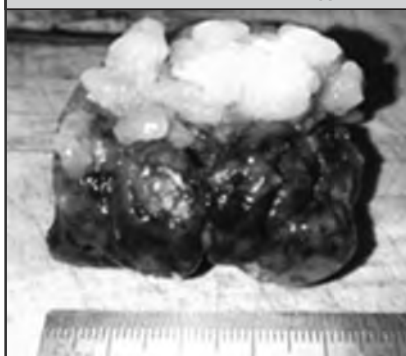
соотношение мужчин к женщинам с миксомой левого предсердия составляет 2:1, правого предсердия – 1:0,75. При наследственной миксоме, как проявлении комплекса Carney's, известно участие аномалий хромосом 2p, 12 и 17q и протеинкиназы A (PRKAR1A), вместе с тем при спорадических случаях не обнаружены аномалии локусов этих генов. В настоящее время идентифицированы факторы транскрипции кардиомиоцит-специфических генов [5]. Миксомы встречаются преимущественно у людей в возрасте 50–60 лет. К редким случаям относится выявление опухоли в 97 лет, обнаружение при внутриутробном исследовании, в детском возрасте [6, 7].

Гистогенез

Известно, что миксома возникает из клеток-предшественников мезенхимальных кардиомиоцитов, расположенных в субэндокарде предсердий и межпредсердной перегородки. Эти клетки являются цитокератин-негативными и виментин-позитивными маркерами эндотелиальных клеток, они способны дифференцироваться в фибробласты, гладкомышечные, эндотелиальные и нейроэндокринные клетки.

При макроскопическом исследовании миксома выглядит как круглое или овальное образование мягкой желеобразной консистенции с гладкой ворсинчатой или рыхлой поверхностью, с капсулой, часто на ножке. Обычно они белого, желтого или коричневого цвета. Гладкие миксомы чаще бывают больших размеров и сопровождаются обструктив-

Рисунок 1 Виллезная миксома правого предсердия: верхний папиллярный компонент миксомы с неровной границей отделен от нижних черно-бурых участков ткани опухоли с обширными участками кровоизлияний или геморрагическим пропитыванием. В основании опухоли определяются белесые плотные волокнистые структуры, окруженные полупрозрачной желеобразной тканью – очаги некроза с пропитыванием фибрином и примесью клеток воспаления. Собственное наблюдение



ными симптомами, ворсинчатые и рыхлые – эмболиями [8]. Средний диаметр опухоли – от 20 до 60 мм, вес – от 15 до 180 г. В правом предсердии у пожилых людей изредка обнаруживают миксомы больших размеров, кальцифицированные, прикрепляющиеся к межпредсердной перегородке.

При микроскопическом исследовании миксома представляет собой полиповидное или папиллярное (виллезное) образование желеобразного пестрого вида с участками жемчужно-белой и желтой ткани, перемежающейся с участками кровоизлияний, очагами некроза или кальцификации, редко с участками формирования кости с гематопозитическим компонентом (рис. 1).

При гистологическом исследовании обнаруживают бесструктурный миксидный матрикс, образующий основной объем опухоли, в котором находятся множественные рассеянные, хаотично ориентированные веретеновидные и звездчатые клетки с гомогенной эозинофильной цитоплазмой и продолговатым базофильным ядром, многоядерные синцитии звездчатой формы, а также мелкие сосуды и сосуноподобные структуры [9]. Контактирующие между собой клетки формируют цепочечные структуры, во многих из них – тонкие просветы, в которых обнаруживаются эритроциты. В ткани миксомы часто находят геморрагии, скопления гемосидерофагов, очаги некроза, пропитанные фибрином и кровью (рис. 2).

Поверхность миксомы покрыта слоем уплощенных клеток, отмечают инвагинации и складки клеточного покрова, проникающие глубоко в ткань опухоли, от которых

во многих случаях радиально ответвляются цепочечные и капилляроподобные структуры. Инвагинации и складки также могут иметь просвет, содержащий эритроциты.

При иммуногистохимическом исследовании опухоли выявляют клетки типа эндотелиальных, мышечных и собственно миксомные клетки [6].

Вблизи основания определяются немногочисленные сосуды опухоли непостоянного диаметра, выстланные одним слоем уплощенных клеток эндотелия. Мышечная оболочка построена из веретеновидных клеток с интенсивно-эозинофильной цитоплазмой и продолговатым базофильным ядром. Мышечные волокна в некоторых полях зрения формируют упорядоченные плотные структуры вдоль оси сосуда, интимно прилежащие к эндотелиальному слою, в других – между мышечными клетками возникают значительные промежутки, «разрыхляющие» их слой, заполненные аморфным веществом. В таких местах мышечная оболочка постепенно истончается, ход волокон приобретает хаотичный характер. На некоторых участках сосудов мышечная оболочка фрагментарная: хорошо выражена с одной стороны на продольном срезе сосуда и полностью отсутствует с противоположной. По периферии опухоли обнаруживают сосуды более мелкого калибра с двухслойным строением мышечной оболочки и наличием «муфт» из миксомных клеток. Вокруг внешнего слоя клеток типа мышечных в сосудах среднего калибра характерно скопление звездчатых миксомных клеток, стремящихся своими отростками в направлении центра сосуда, тогда как «тела» клеток, содержащие ядро, располагаются преимущественно центробежно. Вместе с тем внешний слой мышечной оболочки может вовсе отсутствовать [10].

При исследованиях отмечено особое строение сосудов миксомы, подобное эмбриональным протокапиллярам первичной сосудистой сети, не имеющим базальной мембраны, гладкомышечного и адвентициального слоев [8].

Клинические симптомы миксомы нередко обусловлены иммуногистохимическими характеристиками опухоли [11]. Клетки миксомы (чешуйчатые клетки) продуцируют внеклеточный матрикс опухоли, их выявляют по экспрессии кальретинина в цитоплазме и ядре клеток. Чешуйчатые клетки обладают положительной экспрессией для актина, IL-6, CD31, CD34, CD68, SMA, виментина, других маркеров (миоглобин, десмин) [10, 12]. Строение опухоли с клетками, на-

ходящимися в желатиноподобной среде, обуславливает появление эмболий на любом уровне сосудистого русла самопроизвольно или во время хирургического вмешательства. Эмболы миксомы, попадая на стенку артерии и повреждая ее, способны формировать веретенообразные аневризмы сосудов [13].

В диагностике миксом используют кальретинин – специфичный внутриклеточный кальций-связывающий протеин, экспрессируемый в нейронах и мезотелии, определение которого в ткани опухоли позволяет дифференцировать от других образований [14].

Топография и клинические признаки

Миксомы в 75% случаев локализируются в левом предсердии в области межпредсердной перегородки рядом с овальной ямкой (соответствует первичной перегородке эмбриона) (рис. 3). В правом предсердии определяют 18% опухолей, далее следуют правый и левый желудочки сердца – по 3% в каждом,

Рисунок 2 Рассеянные веретеновидные клетки, синцитии и капилляроподобные структуры, геморрагии и скопления гемосидерофагов в ткани миксомы правого предсердия. Окраска клеток на кальретинин положительная, клетки сосудистой выстилки и мышечные элементы кальретинин – негативные (ув. $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином). Собственное наблюдение

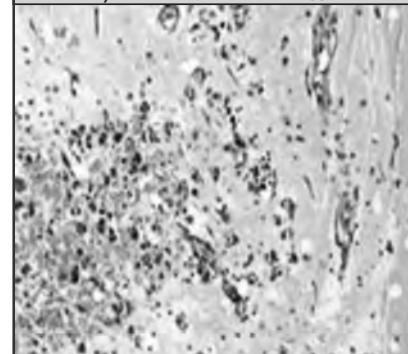
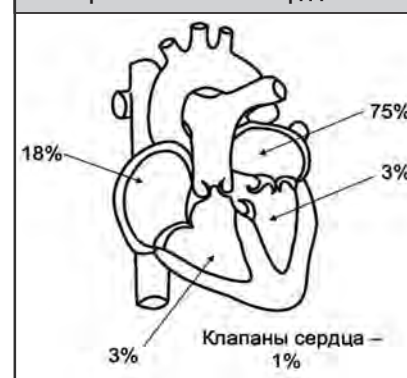


Рисунок 3 Локализация миксом в камерах и на клапанах сердца



клапаны сердца – 1% [8]. Множественные миксомы диагностируют в 5% случаев (при семейных – у 50% пациентов), зачастую в предсердиях [15].

Клинические симптомы миксом вариативны: от неспецифических конституциональных до признаков, характерных для других заболеваний сердечно-сосудистой системы или внутренних органов. Клиническая картина зависит от размера опухоли, локализации и подвижности. Бессимптомное течение наблюдают у 20% пациентов при небольшом размере миксомы, не превышающем 40 мм. В этом случае их обнаруживают случайно при инструментальных (часто эхокардиографическом) исследованиях. В остальных случаях заболевание протекает с преобладанием одного из трех синдромов или их сочетанием: конституциональный (20–60%), эмболический (30–40%), с обструкцией внутрисердечного кровотока (50%) [12, 16].

Вместе с тем другие авторы не находят связи морфологических особенностей миксом с клиническими синдромами. J.G. Wang и соавт., исследовав 61 случай миксомы сердца, не отметили корреляции между морфологической характеристикой опухолей и клиническими проявлениями [12].

J.G. Wang и соавт., исследовав 61 случай миксомы сердца, не отметили корреляции между морфологической характеристикой опухолей и клиническими проявлениями [12].

A. Karabinis и соавт. ретроспективно проанализировали результаты исследования и лечения 153 человек с миксомой сердца за 25-летний период [17]. Средний возраст пациентов (104 женщины и 49 мужчин) составил 59 ± 12 лет. Наиболее распространенная локализация миксомы (в левом предсердии) обнаружена в 82,4% случаев, размеры опухоли – 45 ± 19 мм. Клинические проявления в дооперационном периоде включали гемодинамические нарушения в 47,7%, бессимптомные – в 46,4%, конституциональные (лихорадка) – в 0,7%, кровохарканье – в 0,7% случаев. Внутривенная смертность составила 0,7% (1 пациент, умер от сепсиса), рецидив миксомы сердца выявлен у 3,3% (5 человек) при наблюдении в течение $3,7 \pm 4,3$ года.

Конституциональный синдром протекает с системными проявлениями: лихорадка, усталость, артралгии, миалгии, снижение массы тела, феномен

Рейно. Неспецифичность клинических симптомов удлиняет сроки до выявления миксомы, возрастает количество ненужных обследований, ухудшается прогноз из-за появления осложнений, влияющих на продолжительность и качество жизни.

Анализ клинических проявлений у 62 пациентов с конституциональным синдромом показал, что температура тела во время госпитализации лиц с миксомами повышалась в среднем до $38,8 \pm 0,7^\circ\text{C}$, продолжительность лихорадки по анамнестическим данным составила $6,4 \pm 14,6$ месяца (от 5 дней до 8 лет), время до установления диагноза – в среднем 3,2 месяца [18]. Авторы отметили, что ошибочный диагноз установлен у одной четверти пациентов, одна треть получала антибиотики, которые не оказывали эффекта на лихорадку. Осложнения, возникшие в результате длительного диагностического поиска, включали инфицирование миксомы, микотические аневризмы средней мозговой оболочки, эмболию периферических артерий. В случае успешной быстрой диагностики и хирургического лечения температура тела нормализовалась через 2–7 дней.

Считают, что конституциональный синдром часто является признаком миксомы правого предсердия и обусловлен повышенной выработкой IL-6. В лабораторных анализах определяют высокую СОЭ, анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению и гипергаммаглобулинемию. В случае миксомы правого предсердия с повышением уровня IL-6 отмечают рецидивы опухоли после хирургического лечения [19]. Иммунопатологические симптомы после удаления опухоли, как правило, исчезают полностью.

К причинам конституционального синдрома и серьезных осложнений, включающих сепсис, септическую эмболию, синдром диссеминированного сосудистого свертывания, внезапную сердечную смерть, относят инфицированные миксомы сердца [20]. Их описания встречаются редко, среди опубликованных в печати случаев инфицированные миксомы находили в левом (69,2%) и правом предсердии (12,8%), на створках митрального клапана (12,8%), в правом желудочке (2,6%), неопределенная локализация – в одном случае [21]. Диагностику инфицированных миксом проводили методом трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, лабораторные методы использовали для

распознавания бактериемии. В посевах крови выделили стрептококк, чувствительный к метициллину, – в 41,5%, золотистый стафилококк – в 9,7% случаев. Инфицирование миксом сердца возможно и другими патогенными микроорганизмами (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Gemella morbillorum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*).

В 1998 году S.G. Revankar и соавт. для распознавания осложнения предложили признаки определенной, вероятной и возможной инфицированной миксомы сердца [22]. При определенной ориентируются на следующие признаки: наличие миксомы документировано результатами исследований; получены патогенные микроорганизмы или положительные посевы крови и выявлены признаки воспаления. В случае вероятной инфицированной миксомы сердца достаточными признаками являются: наличие опухоли документировано результатами исследований; получены положительные посевы крови и выявлены признаки воспаления. О возможной инфицированной миксоте свидетельствуют следующие признаки: выявлены характерные для нее признаки при трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии; получены положительные посевы крови. Продолжительность лихорадки менее длительная ($1,6 \pm 1,7$ месяца) по сравнению с симптомами неинфицированной миксомы, возбудителей исследуют в посевах крови или в резецированных тканях опухоли либо методом полимеразной цепной реакции.

Эмболический синдром возникает при подвижных с рыхлой структурой опухолях (виллезные миксомы) в виде нарушений мозгового кровообращения и системной эмболии – поражение ветвей легочной артерии, коронарных сосудов, аорты, периферических сосудов конечностей (подвздошные и бедренно-подколенные артерии), органов брюшной полости (селезенка, надпочечники, почки) [14]. Клинические симптомы зависят от сосудистого региона с нарушенным кровотоком. Нарушения кровотока в мозговых артериях (10%) вызывают транзиторные ишемические атаки, инсульты, синкопе, потерю зрения в результате окклюзии артерий сетчатки [24]. В более поздние сроки развиваются аневризмы мозговых сосудов и миксоматозные метастазы сосудов

головного мозга, протекающие с клинической картиной, подобной системным васкулитам с поражением центральной нервной системы или инфекционному эндокардиту.

Результаты исследования 74 пациентов с миксомой сердца показали, что у 12% (6 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 48,5 года) клиническая манифестация заболевания началась с неврологических симптомов. К наиболее распространенным клиническим признакам относился ишемический инсульт (89%). Внутричерепное кровоизлияние, обусловленное метастатической миксомой и аневризматическим расширением мозговой артерии, диагностировано у одного пациента. По результатам клинического и чреспищеводного эхокардиографического исследований выявлено наличие подвижных миксом предсердий со средним диаметром 27 мм (4–65 мм) [25].

В 0,06–10% случаев диагностируют эмболию коронарных артерий с клиническими признаками острого коронарного синдрома [18, 23]. При коронароангиографии в этом случае часто не выявляют гемодинамических нарушений в коронарных артериях, поскольку эмбол быстро реканализируется и кровоток восстанавливается. Изменения концентрации тропонинов, ЭКГ-данные и гипокинезия, выявляемая при эхокардиографическом исследовании, указывают на развитие острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST [26, 27]. Авторы отмечают три основных признака, отличающих инфаркт миокарда, обусловленный миксомой сердца, от атеросклеротического поражения коронарных артерий:

1) неизменная коронарная артерия (в 50% случаев) при коронароангиографии;

2) поражение огибающей (38,1%) и правой коронарной артерии (28,6%);

3) молодой возраст пациентов [28].

При миксомах правого предсердия эмболию диагностируют в 10% случаев. Эмболы попадают в легочную артерию, а при отрыве овальном окне – в системный кровоток. Эмболы, попавшие в легочную артерию, приводят к формированию аневризмы сосуда за счет развития воспалительных изменений и разрушения стенки артерии в месте локализации эмбола, либо проникновения опухолевых кле-

ток в стенку сосуда и субинтимальную пролиферацию, ослабляющую стенку артерии [29]. Эмболия легочной артерии в некоторых случаях вызывает развитие легочной гипертензии и дисфункцию правого желудочка.

Тромбоэмболия легочной артерии нередко встречается как первое проявление нераспознанной ранее миксомы правого предсердия. Развитие эмболии вероятно при рыхлой папиллярной структуре опухоли у пациентов разных возрастных групп, чаще у женщин по сравнению с мужчинами [30].

Г. Ма и соавт. описывают случай диагностики миксомы правого предсердия методами визуализации (компьютерной томографии с ангиографией сосудов легких, трансторакальной эхокардиографии) у мужчины 55 лет с внезапно появившейся одышкой, болью в правой половине грудной клетки и синкопе [31]. При обследовании пациента не выявили поражения сосудов нижних конечностей; изменения результатов ЭКГ, газового состава крови, повышение уровня D-димера свидетельствовали о возможной тромбоэмболии легочной артерии. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки с ангиографией выявили множественные дефекты заполнения правой основной, долевого и сегментарных ветвей легочной артерии, а также наличие патологического образования в правом предсердии. При трансторакальном эхокардиографическом исследовании обнаружили увеличение полости правого предсердия и правого желудочка и патологическое образование, прикрепляющееся к верхней стенке предсердия с шероховатой поверхностью, рыхлой структурой, смещающееся во время сердечного цикла через отверстие трехстворчатого клапана в правый желудочек.

Окончательный диагноз миксомы правого предсердия, осложненной тромбоэмболией легочной артерии, установили после хирургического удаления образования правого предсердия и его гистологического исследования, а также эмболизмомии легочной артерии.

Синдром обструкции внутрисердечного кровотока по клиническим проявлениям зависит от локализации опухоли. В случае миксомы левого предсердия определяют симптомы митрального стеноза или митральной недостаточности, при ее расположении близко к атриовентрикулярному отвер-

стию – левожелудочковой сердечной недостаточности, легочной гипертензии [32]. Местная инвазия опухоли приводит к нарушениям проводимости и аритмиям сердца. Левожелудочковая сердечная недостаточность проявляется одышкой при физической нагрузке, слабостью, утомляемостью, тахикардией, хроническое течение прерывается эпизодами острой левожелудочковой недостаточности (интерстициальным или альвеолярным отеком легких).

При локализации опухоли в правом предсердии появляются симптомы стеноза трехстворчатого клапана, правожелудочковой недостаточности с клиническими симптомами в виде одышки, увеличения печени, асцита, отека ног. Подобно симптомам при расположении миксомы в левом предсердии возможно появление нарушений проводимости и аритмий сердца.

Внезапно появившаяся обструкция атриовентрикулярного отверстия приводит к синкопе или внезапной сердечной смерти [14].

Сердечная недостаточность нередко является первым симптомом миксомы. Миксома правого предсердия у 52-летнего мужчины диагностирована случайно, после продолжительного неэффективного лечения правожелудочковой сердечной недостаточности. Результаты эхокардиографического исследования свидетельствовали о редкой локализации опухоли на стенке правого предсердия, послужившей причиной развития сердечной недостаточности [33].

В другом случае в течение 5 месяцев у 37-летнего мужчины нарастала слабость, утомляемость, прогрессирующая анасарка. При эхокардиографическом исследовании выявлена миксома правого предсердия размером 98×78 мм с локализацией в области межпредсердной перегородки. После хирургического лечения симптомы правожелудочковой недостаточности исчезли полностью [34].

Редкие клинические симптомы, вызывающие трудности диагностики опухоли сердца, зарегистрированы у пациентов с миксомами предсердий. Разрыв миксомы нетипичной локализации на задней стенке правого желудочка у 34-летнего мужчины диагностирован методом чреспищеводной эхокардиографии и подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии [35]. Кожные миксоматозные эмболии встречаются редко, распознаются поздно при биопсии кожи. Авторы сообщают о

случае миксоматозной эмболии кожи ладони, диагностированной при биопсии у пациента с миксомой сердца [36]. Симптомы острого психоза как манифестация миксомы левого предсердия диагностированы по клиническим признакам и результатам компьютерной и магнитно-резонансной томографии у пациента с множественными хроническими инфарктами мозга, развившимися в результате эмболий мозговых сосудов [37].

Carney's комплекс

К редким синдромам относятся множественные миксомы, выявляемые при комплексе Carney's. В 1985 году J. Aidan Carney описал симптомокомплекс – Carney's комплекс, представленный семейными множественными миксомами, пятнистой пигментацией и гиперфункцией эндокринных желез [38]. Ранее эти состояния описывали как невусы, миксомы предсердий, миксоидные нейрофибромы, лентиги или эпителиды (NAME), синдром голубого невуса (LAMB) [39, 40]. Carney's комплекс представляет эндокринно-кардиальный синдром с характерными тремя признаками: 1) семейные рецидивирующие миксомы; 2) пигментное поражение кожи, шванномы, множественные слизистые рецидивирующие миксомы; 3) гиперактивность различных эндокринных желез и новообразования.

Carney's комплекс относится к редким аутосомно-доминантным заболеваниям (тип 1 – #160980, мутация в гене *17q24.2*) с неполной пенетрантностью, описаны еще два типа (тип 2 – #605244, мутация в гене *2p16* и вариант #608837 с мутацией гена *17p13.1*). Среди семейств, картирующих *17q*, были идентифицированы мутации в гене, кодирующем *PRKAR1α* мезенхимального происхождения, а также несколько нейроэндокринных маркеров, в том числе S-100 и кальретицин.

К диагностическим критериям Carney's комплекса относятся следующие:

- 1) пятнистая пигментация кожи с типичным распределением: губы, конъюнктивы, слизистая оболочка внутренних или наружных уголков глаз, слизистая оболочка влагалища и полового члена;
- 2) миксома (кожная и слизистая);
- 3) миксома сердца;
- 4) миксоматоз молочной железы по результатам магнитно-резонансной

томографии (уменьшенный объем жировой ткани);

5) первичное узловое заболевание адренокортикального слоя надпочечников, сопровождающееся пигментацией, или парадоксальный положительный тест глюкокортикостероидов в моче на введение дексаметазона во время теста Лиддла;

6) акромегалия вследствие гормон-продуцирующей аденомы гипофиза;

7) крупноклеточные кальцифицирующие опухоли Сертоли или характерная кальцификация при УЗИ яичек;

8) карцинома щитовидной железы или множественные гиперэхогенные узелки на УЗИ щитовидной железы у пациента молодого возраста;

9) псаммоматозная меланотическая шваннома;

10) голубой невус, эпителиоидно-голубой невус (множественный)

11) аденома протоков молочной железы (множественная);

12) остеохондромиксома

К дополнительным критериям относятся наличие родственника первой степени с установленным диагнозом Carney's комплекса, инактивирующая мутация гена *PRKAR1α* [41].

Миксомы сердца, как правило, множественные, у пациентов с Carney's комплексом встречаются в 30–40% случаев, с локализацией в любой камере сердца. Возникающие во время или после хирургического лечения осложнения – тромбоэмболии, нарушения сердечного ритма – являются причиной смерти в 50% случаев пациентов с Carney's комплексом [42].

Физикальное исследование сердца

При исследовании сердца не обнаруживают патогномичных признаков миксомы. Размеры сердца часто не изменены или увеличены в случае расширения камер сердца из-за больших размеров опухоли, регургитации крови или периодически возникающей неполной обструкции атриовентрикулярного отверстия. При часто встречающейся локализации миксомы в левом предсердии и ее подвижности аускультативно определяют усиление (иногда расщепление) I тона и ранний диастолический шум, обусловленный пролабированием или «шлепком» опухоли об эндокард стенки левого желудочка или фиброзного кольца, напоминающие аускультативную картину митрального стеноза. При формировании недостаточности клапана выслушивается шум регургита-

ции в точках выслушивания митрального или трехстворчатого клапана. В точке выслушивания клапана легочной артерии возможно усиление или раздвоение II тона при повышении давления в сосуде. При смещении миксомы в вертикальном положении и обструкции атриовентрикулярного отверстия выслушивается изменяющийся по тембру непостоянный диастолический шум.

Инструментальное исследование сердца

Инструментальные методы являются основными в диагностике миксомы сердца.

Диагностические возможности ЭКГ ограничены признаками, характерными для изменений камер сердца (дилатация предсердий или желудочков, гипертрофия стенок), повышения давления в легочной артерии (увеличение вольтажа зубца Р во II и III стандартных отведениях), аритмиями сердца.

Рентгенологический метод исследования органов грудной клетки не информативен для диагностики миксомы. При исследовании сердца выявляют изменения размеров, оценивают конфигурацию и наличие застойных изменений в малом круге кровообращения.

Основным методом диагностики является трансторакальная эхокардиография, с помощью которой диагностируют образование, его размеры, характер поверхности, локализацию в камерах или на клапанах сердца, подвижность, связь с прилежащими структурами сердца. Миксома визуализируется как «облачко» в предсердии, на створке клапана или пристеночно в желудочке, деформирующееся при маятникообразном движении соответственно фазам сердечного цикла. Опухоли размером менее 4 мм диагностируют методом чреспищеводной эхокардиографии. Информативность трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии в диагностике миксомы сердца составляет 90% и 96%, чувствительность – 95% и 100% соответственно.

При коронаровентрикулографии определяют стойкий дефект наполнения в камере сердца с ровными гладкими контурами, обтекаемый кровью с контрастом.

С помощью компьютерной томографии с ангиографией определяют характер кровоснабжения опухоли, знание

которого необходимо для выбора тактики оперативного лечения.

Метод магнитно-резонансной томографии применяют для определения точки прикрепления опухоли, ее связи с окружающими тканями, уточняют размеры, характер поверхности, подвижность.

Метод позитронно-эмиссионной томографии применяют редко, в случае неопределенности характера образования после эхокардиографического исследования, для идентификации доброкачественного или злокачественного характера опухоли в сердце [43].

Молекулярно-генетическое исследование выполняют при семейных случаях миксомы сердца (комплекс Carney's), при положительном результате необходимо системное обследование пациента для выявления эндокринных нарушений, кожных признаков.

В случае диагностики образования в сердце проводят хирургическое лечение, не выполняя предшествующую биопсию. После удаления необходимо выполнить гистологическое исследование опухоли.

Прогноз

Несмотря на то, что миксомы относятся к доброкачественным образованиям сердца, они могут приводить к неблагоприятным исходам, включая внезапную сердечную смерть, жизнеугрожающие аритмии, прогрессирующую хроническую или эпизод острой сердечной недостаточности, системную или региональную эмболию. Оперативное лечение опухоли является единственным методом у многих пациентов, приводящим к полному выздоровлению.

Исследователи отметили, что результаты 10-летней выживаемости пациентов после оперативного удаления миксомы составили $96,8 \pm 1,8\%$ с хорошим долгосрочным прогнозом. Ранняя смертность после хирургического лечения отмечена в 2%, поздняя — в 6,1% случаев, свобода от повторного оперативного лечения опухоли — в $98,4 \pm 1,3\%$, через 10 лет — в $96,8 \pm 1,8\%$ случаев [44].

После оперативного удаления опухоли рецидивы встречаются часто (у каждого 10-го или 5-го пациента) при семейных миксомах, при спорадических — редко, в 1–3% случаев. В среднем

размеры опухоли увеличиваются на 2–16 мм в год, интервал от удаления до рецидива варьирует от нескольких месяцев до 8 лет [45].

Заключение

Диагностика миксомы сердца основывается на результатах клинических проявлений, представленных тремя основными синдромами: эмболическим, конституциональным и внутрисердечной обструкции — или ассоциированными с ними состояниями, обуславливающими выполнение эхокардиографического исследования. Трансторакальная эхокардиография, дополненная чреспищеводным УЗИ сердца, магнитно-резонансной томографией относятся к основным методам, позволяющим выявить образование, оценить его размер, подвижность, характер поверхности и взаимосвязь с прилежащими тканями. Своевременное хирургическое лечение опухоли существенно влияет на качество и прогноз жизни пациентов с миксомой сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amano J., Kono T., Wada Y., et al. // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol.9, N4. — P.215–221.
2. Rogov K.A., Kaktursky L.V., Mikhailova L.P. // *Arkh. Patol.* — 2018. — Vol.80. — P.3–10.
3. Reynen K. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol.333, N24. — P.1610–1617.
4. Blondeau P. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1990. — Vol.38, Suppl.1. — P.192–195.
5. Rahouma M., Arisha M.J., Elmously A., et al. // *Int. J. Surg.* — 2020. — Vol.76. — P.178–189.
6. Zheng J.-J., Geng X.-G., Wang H.-C., et al. // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* — 2013. — Vol.14, N3. — P.1743–1746.
7. Elbardissi A.W., Dearani J.A., Daly R.C., et al. // *Circulation.* — 2008. — Vol.118, Suppl.14. — S7–15.
8. Yu K., Liu Y., Wang H., et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol.6, N5. — P.636–639.
9. Maleszewski J.J., Tavora F., Burke A.P. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2014. — Vol.38, N8. — P.1158–1159.
10. Willems S.M., Wiweger M., van Rogen J.F.G., et al. // *Virchows Arch.* — 2010. — Vol.456, N2. — P.181–192.
11. Nehaj F., Sokol J., Mekan M., et al. // *Biomed. Res. Int.* — 2018; 8320793.
12. Wang J.G., Li Y.J., Liu H., et al. // *J. Thorac. Dis.* — 2012. — Vol.4, N3. — P.272–283.
13. Kanda T., Sakamaki M., Murata K. // *Int. J. Cardiol.* — 1994. — Vol.45, N2. — P.144–146.
14. Cianciulli T.F., Cozzarin A., Soumoulou J.B., et al. // *J. Cardiovasc. Imaging.* — 2019. — Vol.27, N1. — P.37–47.
15. Vijan V., Vupputuri A., Nair R.C. // *Case Rep. Cardiol.* — 2016; 3545480.
16. Oliveira R., Branco L., Galrinho A., et al. // *Rev. Port. Cardiol.* — 2010. — Vol.29, NN7–8. — P.1087–1100.

17. Karabinis A., Samanidis G., Khoury M., et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — Vol.97, N37. — e12397.
18. Yuan S.-M., Yan S.-L., Wu N. // *Anatol. J. Cardiol.* — 2017. — Vol.17, N3. — P.241–247.
19. Gavielatos G., Letsas K.P., Pappas L.K., et al. // *Cardiovasc. Pathol.* — 2007. — Vol.16, N6. — P.365–367.
20. Patel N., Arkonac D., Aoi S., et al. // *Tex. Heart Inst. J.* — 2019. — Vol.46, N3. — P.215–218.
21. Yuan S.M. // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* — 2015. — Vol.30, N5. — P.571–578.
22. Revankar S.G., Clark R.A. // *Medicine (Baltimore).* — 1998. — Vol.77, N5. — P.337–344.
23. Latifi A.N., Ibe U., Gnanaraj J. // *Eur. Heart J.* — 2019. — N3. — P.1–5.
24. Wang Z., Chen S., Zhu M., et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2016. — N11. — P.22.
25. Lee V.H., Connolly H.M., Brown R.D. // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol.64, N8. — P.1115–1120.
26. Lazaros G., Latsios G., Tsalamandris S., et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol.205. — P.124–126.
27. Thyagarajan B., Kumar M.P., Patel S. et al. // *J. Saudi Heart Assoc.* — 2017. — Vol.29, N1. — P.37–43.
28. Özyayın M., Doğan A., Altınbaş A. // *Angiology.* — 2005. — Vol.56. — P.767–769.
29. Yuan S.M. // *Anatol. J. Cardiol.* — 2017. — Vol.17, N3. — P.252.
30. Bitner M., Jaszewski R., Wojtasik L., et al. // *Scand. Cardiovasc. J.* — 1998. — N32. — P.371–373.
31. Ma G., Wang D., He Y., et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2019. — Vol.98, N51. — e18386.
32. Kaya M., Ersoy B., Yeniterzi M. // *Kardiocir. Torakochirurgia Pol.* — 2015. — N12. — P.248–250.
33. Agrawal R., Sharma A., Nath R.K., et al. // *BMJ.* — 2018; pii: bcr-2017-223903.
34. Agstam S., Kumar B., Dahiya N., et al. // *BMJ.* — 2020. — Vol.13, N3. — e230461.
35. Yin L., Yu S.-S., Wu H.-L., et al. // *Int. Heart J.* — 2016. — Vol.57, N2. — P.262–264.
36. Alonso de Celada R.M., Maldonado Cid P., Beato M.J., et al. // *Am. J. Dermatopathol.* — 2012. — Vol.34, N5. — P.544–548.
37. Jain R.S., Nagpal K., Jain R., et al. // *Am. J. Emerg. Med.* — 2014. — Vol.32 (1556). — e3–e5.
38. Carney J.A., Gordon H., Carpenter P.C., et al. // *Medicine (Baltimore).* — 1985. — Vol.64. — P.270–283.
39. Atherton D.J., Pitcher D.W., Wells R.S., et al. // *Br. J. Dermatol.* — 1980. — Vol.103. — P.421–429.
40. Rhodes A.R., Silverman R.A., Harriest T.J., et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1984. — N10. — P.72–82.
41. Roy A.N.S., Radin M., Sarabi D., et al. // *Clin. Cardiol.* — 2011. — Vol.34, N2. — P.83–86.
42. Stratakis C.A., Kirshner L.S., Carney J.A. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol.86, N9. — P.4041–4046.
43. Araoz P.A., Mulvagh S.L., Tazelaar H.D., et al. // *Radiographics.* — 2000. — N20. — P.1303–1319.
44. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M., et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — N22. — P.971–977.
45. Gosev I., Paic F., Duric Z., et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol.164. — P.7–20.

Поступила 09.04.2020 г.