

Чепурненко С. А.¹, Насытко А. Д.², Шавкута Г. В.²

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА

В статье описывается клинический случай рабдомиомы сердца, впервые выявленной у девушки 18 лет. В возрасте 12 месяцев у пациентки впервые развился генерализованный длительный судорожный приступ с заведением глазных яблок вверх, тоническим напряжением рук, обильным слюнотечением. С 1,5 до 2-х лет, со слов мамы, у девочки были частые «замирания» с остановкой взора. Противосудорожную терапию не получала. С 2-х лет 8 месяцев у ребенка стали отмечаться эпизоды сонливости, вялости, смазанности речи, повторных рвот, продолжительностью до 2-х недель. Пациентка регулярно лечилась в неврологическом отделении. По данным КТ в 4 года у пациентки были выявлены характерные изменения в головном мозге и установлен диагноз: Туберозный склероз. Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Психоорганический синдром. Только в 18-летнем возрасте при ультразвуковом исследовании сердца в толще миокарда передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) выявлено гиперэхогенное образование с эндогенным ростом 7×6 мм и второе – в области боковой стенки ЛЖ с эндогенным ростом 2×4 мм. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены множественные очаговые образования с четкими ровными контурами в области среднего передне-перегородочного сегмента (тесно прилежащее к сосочковым мышцам) в области верхушки (в толще миокарда), размерами 9×7, 8×13 мм и 7,5×6 мм, соответственно, умеренно накапливающие контрастное вещество. По передней стенке в области верхушки в толще миокарда визуализировались очаги идентичных характеристик диаметром до 4,5 мм. В связи с отсутствием нарушений ритма и гемодинамики иммуносупрессивная терапия не назначена. Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль МРТ сердца в динамике. При выявлении признаков роста опухоли рассмотреть вопрос об иммуносупрессивной терапии эверолимусом. Случай представляет интерес длительным бессимптомным течением рабдомиомы. Обычно сердечные рабдомиомы диагностируются в постнатальном периоде и могут быть самым ранним проявлением туберозного склероза.

Ключевые слова Рабдомиома; туберозный склероз; опухоли сердца; магнитно-резонансная томография

Для цитирования Chepurnenko S.A., Nasytko A.D., Shavkuta G.V. Asymptomatic course of rhabdomyoma of the heart. *Kardiologiya*. 2023;63(8):68–72. [Russian: Чепурненко С.А., Насытко А.Д., Шавкута Г.В. Бессимптомное течение рабдомиомы сердца. *Кардиология*. 2023;63(8):68–72].

Автор для переписки Насытко Алина Дмитриевна. E-mail: rainbow98al@gmail.com

Введение

Частота встречаемости первичных опухолей сердца у детей составляет 0,027% [1]. Кардиальная рабдомиома (КР) – наиболее часто диагностируемая доброкачественная неонатальная опухоль [2]. Она встречается в 45–80% среди выявленных случаев первичных опухолей плода [3]. Рабдомиома состоит из поперечно-полосатых мышечных волокон [1]. Обычно КР спонтанно регрессируют с течением времени без лечения, но большие опухоли могут вызывать гемодинамическую обструкцию и последующую сердечную недостаточность или аритмию и водянку плода [4]. В этих случаях рассматривается вопрос о срочной кардиохирургической операции по удалению КР [1].

КР рассматриваются, как несосудистые гомогенные гиперэхогенные образования миокарда. Они могут располагаться во всех областях миокарда, но обычно обнаруживаются в перегородке или желудочках. Диагноз часто бывает случайным. Сообщается, что опухоли сердца выявляются не ранее 15-й недели гестации [5]. Как правило, рабдомиомы бывают множественными, четко очерченными и некапсулированными, но 10% могут возникать как единичные интрамуральные или внутриполостные образования [3].

Примерно 70–90% пациентов с КР имеют в качестве сопутствующего заболевания туберозный склероз (ТС) головного мозга, почек [1]. ТС – аутосомно-доминантное генетическое заболевание с частотой от 1/6 000 до 1/10 000 живорождений [6]. Для него характерно широкое развитие гамартом в разных тканях. Часто отмечается пitting эмали постоянных зубов [7]. Это вызвано мутациями в гене TSC1 или TSC2, расположенных на хромосомах 9q34 и 16p13.3 соответственно [6], что приводит к активации белка m-TOR, который отвечает за аномальный пролиферативный клеточный ответ и активацию клеток [3]. Церебральные поражения обуславливают наиболее тяжелые клинические проявления заболевания, такие как судороги, умственная отсталость и поведенческие аномалии и другие [6]. Примерно в 30% случаев причина развития ТС является генетической. В остальных 70% случаев мутации de novo инактивируют гены TSC1 (9q34.3) и TSC2 (16p13.3) упомянутые выше [5].

Ниже представлен клинический случай. Данное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, получено информированное согласие пациентки на обработку персональных данных и использование их для написания научной работы.

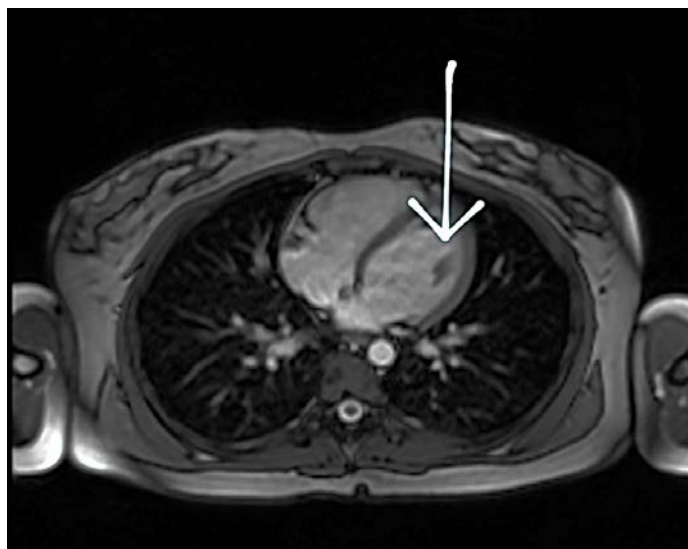
Пациентка Л., 18 лет (29.12.2001), обратилась на прием к кардиологу с жалобами на слабость, сонливость, колющие, режущие боли в области сердца, без связи с физической нагрузкой. Из анамнеза: родилась от первой беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания, роды на 38-й неделе самостоятельные, в асфиксии. Вес при рождении 3100 г, рост 51 см. На 1-й неделе отмечалось повышение билирубина до 220 мкмоль/л. Раннее психомоторное развитие без особенностей. С рождения отмечались гипопигментированные пятна на туловище и конечностях. На первом году жизни появились везикуло-папулезные элементы на лице в виде «бабочки». В возрасте 12 месяцев развился генерализованный судорожный приступ с заведением глазных яблок вверх, тоническим напряжением рук, обильным слюнотечением, длительный. С 1,5 до 2 лет, со слов матери, у девочки были частые «замирания» с остановкой взора, противосудорожную терапию не получала. С 2 лет и 8 месяцев у ребенка стали отмечаться эпизоды сонливости, вялости, смазанности речи, повторных рвот, продолжительностью до 2 недель. Находилась на лечении в неврологическом отделении. На спиральной компьютерной томографии головного мозга (ГМ) определилось снижение дифференциации между белым и серым веществом ГМ, с хаотической визуализацией с 2-х сторон множественных гиподенсивных зон, размерами от 7,0×9,8 мм до 31,6×18,0 мм с нечеткими неровными контурами. С обеих сторон, в перивентрикулярных областях и в стенках боковых желудочков визуализировались множественные очаги обызвествления (от 127 до 140 НУ), размерами от 1,8×3,4 мм до 6,2×7,6 мм, третий и четвертый желудочки ГМ без особенностей, боковые желудочки незначительно расширены, асимметричны (S>D): субарахноидальные пространства без особенностей. С марта 2006 г. года ребенок неоднократно находился на обследовании и лечении в психоневрологическом отделении Института педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей г. Москвы, с диагнозом: Туберозный склероз. Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Психоорганический синдром. С июня 2007 г. противосудорожную терапию не получает, приступов нет. Перенесенные заболевания – ветряная оспа. Травмы отрицает. Сопутствующие состояния: поликистоз почек, диспластический S-образный сколиоз I–II степени. Двустороннее продольное плоскостопие II степени. Миопия слабой степени обоих глаз.

По данным *объективного осмотра* пациентка правильного телосложения, рост 178 см, вес 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 21,78 кг/м², окружность талии 78 см, окружность бедер 100 см. На коже лица вези-

Рисунок 1. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, базальная проекция



Рисунок 2. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, средняя проекция



куло-папулезные элементы в виде «бабочки», на коже туловища дипигментированные пятна. Тоны сердца громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту. Артериальное давление (АД) 112/72 мм рт. ст. Подкожные вены левой голени варикозно расширены, мягко-эластической консистенции. В остальном без особенностей.

По результатам *лабораторных исследований*: общий анализ крови (ОАК): гемоглобин (Hb) – 127 г/л, эритроциты (Э) – $4,29 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты (Л) – $6,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 9,3%, палочкоядерных – 4%, сегментоядерных – 52,2%, лимфоцитов – 28%, моноцитов – 5,1%, СОЭ – 8 мм/ч. Общий анализ мочи без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок – 61 г/л, общий билирубин – 4,2 мкмоль/л, прямой билирубин – 4,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) –

8 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 14 ед/л, мочевины – 2,7 ммоль/л, креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л.

На электрокардиограмме (ЭКГ): положение электрической ось сердца (ЭОС) нормальное, электрическое положение сердца полувертикальное. Синусовая аритмия, ЧСС 60–55 в минуту.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) от 23.11.2020 г.: Размеры полостей сердца в норме. Сократительная способность не нарушена. В толще миокарда передне-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) визуализируется гиперэхогенное образование с эндогенным ростом 7×6 мм и второе – в области боковой стенки ЛЖ с эндогенным ростом 2×4 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов выполнена с использованием программ SE, Double-IR и FIESTA в режиме динамического (кино) сканирования, по короткой и длинной оси сердца, с внутривенным контрастированием (Дотарем 30.0), в раннюю и отсроченную фазы на 2D MDE. На серии аксиальных томограмм: сердце не увеличено. В ЛЖ в области среднего передне-перегородочного сегмента (тесно прилежащее к сосочковым мышцам) в области верхушки (в толще миокарда) визуализируются очаговые образования с четкими ровными контурами, гетерогенного МР-сигнала, размерами 9×7, 8×13 и 7,5×6 мм, соответственно, умеренно накапливающие контрастное вещество. По передней стенке в области верхушки в толще миокарда визуализируются очаги идентичных характеристик диаметром до 4,5 мм. Функциональные параметры ЛЖ: конечный диастолический объем (КДО)

= 93 мл, конечный систолический объем = 32 мл, ударный объем = 60 мл, фракция выброса (ФВ) = 64%. Заключение: МР-признаки очаговых образований ЛЖ – рабдомиомы. Результаты МРТ сердца представлены на рис. 1–4. Стрелками указана рабдомиома.

Установлен **окончательный диагноз**: D15.1 Рабдомиома ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0. Функциональный класс (ФК) 0.

Пациентка консультирована неврологом. В неврологическом статусе: симптомов очагового поражения центральной нервной системы не выявлено. Установлен диагноз: органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде туберозного склероза. Симптоматическая эпилепсия с полиморфными приступами. Клиническая ремиссия с 2007 г. Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство. Рекомендовано: режим дня, питания, контроль АД, гидроксизин по ½ таблетки 3 раза в сутки 2–3 месяца, лечебная физическая культура ежедневно, физиотерапевтическое лечение, массаж курсами 4 р./год, ортопедические стельки при ходьбе, корсет грудопоясничный полужесткий, наблюдение ортопеда; психиатра: ноотропы длительно, ангиотропы, витаминотерапия, атакс по ½ таблетки 3 раза в сутки длительно.

Обсуждение

КР быстро растет в эмбриональном и неонатальном периодах из-за секреции материнских гормонов, а затем медленно регрессирует из-за их отсутствия [3]. В возрасте 18 лет полного регресса опухоли не произошло. Несмотря на то, что опухоли гистологически доброка-

Рисунок 3. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по короткой оси сердца, средняя проекция

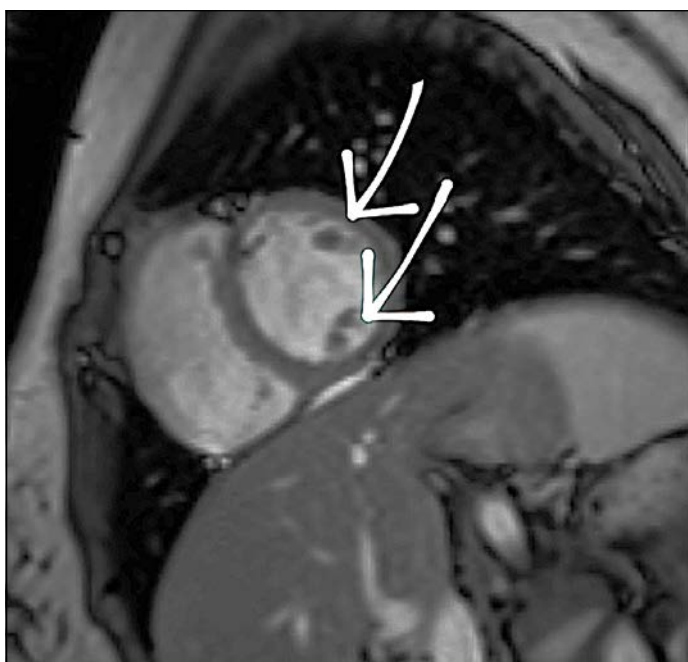
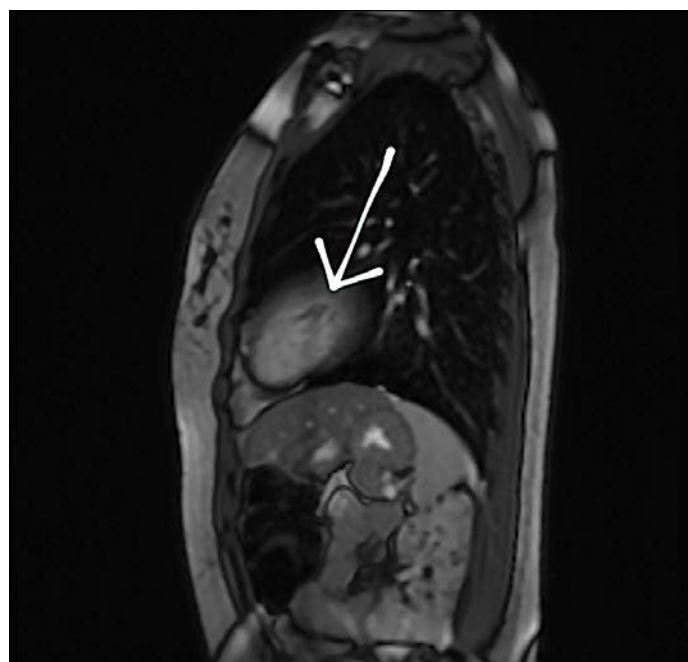


Рисунок 4. МР-картина рабдомиомы сердца в кино-режиме (SSFP). Срез по длинной оси сердца, двухкамерная проекция



чественные, большие опухоли несут большой риск нарушения гемодинамики и аритмий, что может привести к негативным последствиям в детородном возрасте [6].

Клинические проявления рабдомиом разнообразны. Сердечная недостаточность, водянка плода и мертворождение могут возникнуть в пренатальном периоде [5]. Они могут протекать бессимптомно в послеродовом периоде или вызвать механическую обструкцию, аритмию, сердечную недостаточность и внезапную смерть в зависимости от количества и расположения рабдомиом. Из нарушений ритма описывают: желудочковую или наджелудочковую экстрасистолию, наджелудочковую тахикардию и синусовую брадикардию [5].

Рассматривают хирургический и медикаментозный методы лечения рабдомиомы. Хирургическое вмешательство необходимо только при наличии гемодинамически значимой обструкции [6] и сопряжено с высоким риском осложнений, обусловленных различной локализацией опухоли [3].

Предпочтительно назначение иммуносупрессивных препаратов: сиролимуса и эверолимуса.

Сиролимус относится к природным антибиотикам с иммуносупрессивным эффектом, обладает свойствами иммунодепрессанта, предотвращая активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов за счет блокирования кальций-опосредованной и кальций-независимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерлейкина-2 и других факторов роста [8]. Сиролимус предотвращает активацию Т-клеток и В-клеток, подавляя их ответ на интерлейкин-2. Был продемонстрирован полный регресс КР в утробе матери в результате лечения сиролимусом матери перорально [4]. Наиболее частыми побочными эффектами сиролимуса являются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, периферические отеки, артериальная гипертензия и повышение креатинина [4]. Может предрасполагать к более высокому риску инфицирования, особенно условно-патогенными микроорганизмами [1]. Частыми побочными эффектами приема препарата являются стоматит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония и гастроэнтерит [3].

В исследовании Донюш Е. К. и др. положительный ответ на терапию сиролимусом отмечался у 89,1% пациентов с сосудистыми аномалиями в виде уменьшения размеров сосудистого образования, купирования болевого синдрома, кровотечений, лимфореи, улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни [9].

В качестве альтернативы рассматривается эверолимус, ингибитор мишени рапамицина (mTOR), существуют данные, указывающие на положительный эффект его применения в отношении запуска регрес-

сии опухоли у новорожденных с КР [1]. Несмотря на их родственные химические структуры, оба обладают различными фармакокинетическими, фармакодинамическими и токсикодинамическими свойствами. По сравнению с сиролимусом эверолимус имеет более высокую биодоступность и более короткий конечный период полувыведения [10]. Эверолимус быстро всасывается и достигает максимальной концентрации через 1,3–1,8 часа [11]. Метаболизируется в основном через систему CYP3A4 (цитохром P450) [12]. Эверолимус обладает узким терапевтическим индексом, небольшие изменения его концентрации в крови могут привести к существенному снижению терапевтического эффекта, появлению побочных эффектов [13]. Поэтому, если речь идет о новорожденных, в идеале эверолимус следует вводить при минимально возможных дозировке и продолжительности [14, 15].

Однако правильные дозировка и продолжительность использования эверолимуса и сиролимуса у детей, а также знания о том, как избежать их побочных эффектов, в значительной степени неизвестны [16].

В связи с отсутствием гемодинамических нарушений и нарушений ритма, иммуносупрессивная терапия пациентке не назначена. Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль МРТ сердца в динамике. При выявлении признаков роста опухоли рассмотреть вопрос об иммуносупрессивной терапии эверолимусом или сиролимусом. Следует отметить, что первым у нашей пациентки был выявлен туберозный склероз, часто сочетающийся с рабдомиомой сердца.

Сердечная рабдомиома может быть самым ранним признаком ТС in utero и предшествовать обнаружению поражения мозга или почек [17].

Это подчеркивает важность генетического консультирования по поводу туберозного склероза при подозрении на наследственный характер заболевания при планировании беременности, а также беременных женщин с рабдомиомой сердца плода, в том числе пациентов, преимущественно детского возраста с диагностированной рабдомиомой сердца.

Заключение

Случай представляет интерес длительным бессимптомным течением рабдомиомы, в то время как обычно сердечные рабдомиомы диагностируются в постнатальном периоде и могут быть самым ранним проявлением туберозного склероза.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.09.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang J-S, Chiou P-Y, Yao S-H, Chou I-C, Lin C-Y. Regression of Neonatal Cardiac Rhabdomyoma in Two Months Through Low-Dose Everolimus Therapy: A Report of Three Cases. *Pediatric Cardiology*. 2017;38(7):1478–84. DOI: 10.1007/s00246-017-1688-4
2. Davis KA, Dodeja AK, Clark A, Hor K, Baker P, Cripe LH et al. Use of Cardiac MRI to Assess Antitumor Efficacy of Everolimus in Sporadic Cardiac Rhabdomyoma. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20182495. DOI: 10.1542/peds.2018-2495
3. Dhulipudi B, Bhakru S, Rajan S, Doraiswamy V, Koneti N. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2019;12(1):45–8. DOI: 10.4103/apc.APC_79_18
4. Park H, Chang CS, Choi S-J, Oh S, Roh C-R. Sirolimus therapy for fetal cardiac rhabdomyoma in a pregnant woman with tuberous sclerosis. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(4):280–4. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.280
5. Ekmekci E, Ozkan BO, Yildiz MS, Kocakaya B. Prenatal diagnosis of fetal cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis: A case report. *Case Reports in Women's Health*. 2018;19:e00070. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00070
6. Bejiqi R, Retkoceri R, Bejiqi H. Prenatally Diagnosis and Outcome of Fetuses with Cardiac Rhabdomyoma - Single Centre Experience. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017;5(2):193–6. DOI: 10.3889/oamjms.2017.040
7. Darling TN. Topical Sirolimus to Treat Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *JAMA Dermatology*. 2018;154(7):761–2. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.0465
8. Wang W, Guo H, Shi B, Sun H, Li H, Zhang Y et al. CT characteristics predict the response to everolimus or sirolimus of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis complex. *International Urology and Nephrology*. 2019;51(4):671–6. DOI: 10.1007/s11255-019-02093-6
9. Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):22–31. [Russian: Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(3):22–31]. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31
10. Jacob S, Nair AB. A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2017;33(6):290–301. DOI: 10.1007/s40267-017-0403-0
11. Brede C, Vethe NT, Skadberg Ø. The Question of Accuracy versus Interlaboratory Agreement for Monitoring the Immunosuppressants Everolimus and Sirolimus. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2021;43(3):444–6. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000892
12. Martinez AP, Fritchie KJ, Weiss SW, Agaimy A, Haller F, Huang H-Y et al. Histocyte-rich rhabdomyoblastic tumor: rhabdomyosarcoma, rhabdomyoma, or rhabdomyoblastic tumor of uncertain malignant potential? A histologically distinctive rhabdomyoblastic tumor in search of a place in the classification of skeletal muscle neoplasms. *Modern Pathology*. 2019;32(3):446–57. DOI: 10.1038/s41379-018-0145-0
13. Ide T, Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki K, Shiraishi I et al. Prediction of postnatal arrhythmia in fetuses with cardiac rhabdomyoma. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(15):2463–8. DOI: 10.1080/14767058.2018.1438402
14. Shibata Y, Maruyama H, Hayashi T, Ono H, Wada Y, Fujinaga H et al. Effect and Complications of Everolimus Use for Giant Cardiac Rhabdomyomas with Neonatal Tuberous Sclerosis. *American Journal of Perinatology Reports*. 2019;9(3):e213–7. DOI: 10.1055/s-0039-1692198
15. Nespoli LF, Albani E, Corti C, Spaccini L, Alfei E, Daniele I et al. Efficacy of Everolimus Low-Dose Treatment for Cardiac Rhabdomyomas in Neonatal Tuberous Sclerosis: Case Report and Literature Review. *Pediatric Reports*. 2021;13(1):104–12. DOI: 10.3390/pediatric13010015
16. Stelmaszewski EV, Parente DB, Farina A, Stein A, Gutierrez A, Raquel-Menegassio AF et al. Everolimus for cardiac rhabdomyomas in children with tuberous sclerosis. The ORACLE study protocol (everolimus for cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis): a randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind phase II trial. *Cardiology in the Young*. 2020;30(3):337–45. DOI: 10.1017/S1047951119003147
17. Chen X-Q, Wang Y-Y, Zhang M-N, Lu Q, Pang L-Y, Liu L-Y et al. Sirolimus Can Increase the Disappearance Rate of Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis: A Prospective Cohort and Self-Controlled Case Series Study. *The Journal of Pediatrics*. 2021;233:150-155.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.02.040