

КАРЦИНОИД И КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

Сухарева Г. В., Хомерики С. Г.

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Карциноидные опухоли (карциноид) желудочно-кишечного тракта принадлежат к редким заболеваниям. Они относятся к классу опухолей, известных под названием «АПУДома» (аббревиатура английских слов amine precursor uptake and decarboxylation), и составляют всего 0,16–0,34% из всех опухолей органов пищеварения [11]. Слово «АПУДома» было впервые введено Н. G. E. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств различных нейроэндокринных клеток, продуцирующих биологически активные полипептидные гормоны и медиаторы (серотонин, гастрин, глюкагон, гистамин, кинины и т.д.). Эти эндокринные клетки есть у всех здоровых людей. Совокупность всех эндокринных клеток нейроэндокринных органов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма, принято называть диффузной эндокринной системой. Усиленная пролиферация клеток у отдельных больных способствует образованию карциноидных опухолей.

Термин «карциноид» впервые предложен S. Oberndorfer в 1907 г. для обозначения напоминающих карциному доброкачественных опухолей тонкой кишки. Позднее было установлено, что эти опухоли, протекая относительно доброкачественно, способны метастазировать, нередко приводя к тяжелым последствиям в зависимости от локализации патологического процесса: непроходимости кишечника, перитониту, кровотечениям, ателектазу легкого.

Размеры и локализация карциноидов могут быть различными. Как правило, опухоли небольших размеров: от нескольких миллиметров до 1,5–3,0 см, что создает определенные трудности для выявления первичного очага. В редких случаях размеры опухоли достигают 6–7 см, консистенция ее плотноэластическая, на разрезе имеет серо-желтую окраску. Опухоль располагается в подслизистом слое, слизистая оболочка над ней выглядит неизменной. Изъязвления и кровотечения из опухолей чрезвычайно редки, но случаи стенозирования кишечника с картиной кишечной непроходимости известны. Растут карциноидные опухоли медленно, десятилетиями, длительное время находясь в латентном состоянии.

Карциноиды могут иметь нейроэктодермальное происхождение и быть в составе эндокринных желез (С-клетки щитовидной железы). АПУДомы могут находиться в эндокринных железах энтодермаль-

ного происхождения (паращитовидных железах, островках поджелудочной железы, одиночных эндокринных клетках в стенках протоков поджелудочной железы), в центральных и периферических нейроэндокринных органах (гипоталамусе, надпочечниках, гипофизе, параганглии), в слизистой дыхательных путей (нейроэндокринных клетках легких) и слизистой желудочно-кишечного тракта (энтерохромаффинных клетках). До 90% АПУДом локализуется в области червеобразного отростка и илеоцекальной зоне. Все клетки АПУД-системы путем декарбоксилирования способны трансформировать до 60% триптофана, гистидина и тирозина в медиаторы: серотонин, гистамин и дофамин. Преимущественная трансформация в серотонин приводит к развитию гиперсеротонинемии и специфической клинической симптоматике заболевания.

Все карциноиды являются потенциально злокачественными, поскольку у отдельных пациентов наблюдается усиленная пролиферация эндокринных клеток, значительно превосходящая необходимый уровень, и подобно закономерности онкопроцесса метастазирование в другие органы, чаще — в печень. Метастазы появляются на поздних стадиях заболевания примерно у 40% больных, за исключением карциноидов червеобразного отростка, которые метастазируют очень редко и являются «находкой» при аппендэктомии. При опухолевой трансформации клеток секреция становится нерегулируемой, развивается яркая клиническая картина карциноидного синдрома. Карциноидный синдром, к сожалению, свидетельствует о далеко зашедшем процессе, наличии метастазов, приводит к неутешительным результатам.

Ранее считали, что карциноидные клетки строго дифференцированы и каждая клетка АПУД-системы секретирует какой-либо один медиатор или гормон. У здоровых лиц в покое медиаторы и гормоны секретируются не постоянно. Их секреция и поступление в циркулирующую кровь возрастают в ответ на внешние раздражители: прием пищи, стрессы, инсоляции и т.д. Однако позже оказалось, что карциноидные клетки способны быть гетерогенными в своих функциональных свойствах. Это сопровождается заменой спектра секретируемых биологически активных веществ у одного и того же больного.

Более того, и первичная опухоль, и ее метастазы могут секретировать разные медиаторы и гормоны. Различные по свойствам биологически активные вещества обуславливают соответствующую клиническую картину. Так, для опухолевых клеток двенадцатиперстной кишки или островковых клеток поджелудочной железы (гастрином, синдром Золлингера–Эллисона) характерны пептические язвы и диарея в сочетании с сахарным диабетом [6]. При опухоли дельта-клеток островков поджелудочной железы (випома) развиваются диарея, гипокалиемия, гипохлоремия; опухоль альфа-клеток поджелудочной железы (глюкагонома) секретирует глюкагон и содействует развитию диабета. Помимо этого, гормоны и медиаторы, секретируемые клетками АПУД-системы, регулируют обмен кальция, электролитов, углеводов, секрецию и всасывание в ЖКТ, дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток, сосудистый и мышечный тонус.

Несмотря на сложности в идентификации продуцирующих клеток, существует несколько классификаций карциноидов.

По одной из них различают два типа АПУДом: ортоэндокринные и параэндокринные [1].

Ортоэндокринные клетки АПУД-системы локализуются на своём месте и продуцируют избыточное количество свойственных им медиаторов или гормонов (инсулиномы, гастриномы из G-клеток).

Параэндокринные клетки АПУДом располагаются на своём обычном месте, но секретируют не свойственные им медиаторы или гормоны (гастринома из островковых клеток) или секретируют свойственные им медиаторы или гормоны, но располагаются не на своём обычном месте (секреция кальцитонина аденомой паращитовидных желёз, расположенных в средостении; секреция катехоламинов вне надпочечниковой феохромоцитомы). В желудочно-кишечном тракте они большей частью разбросаны между клетками слизистой оболочки в червеобразном отростке и кишечнике (70–80%), в небольшом проценте карциноид встречается также в поджелудочной железе (инсулиномы) и желчном пузыре, реже — в яичниках, ещё реже — в бронхолёгочном аппарате.

По другой классификации [12] различают четыре гистологических разновидностей карциноида: тип А — узловая, тип В — трабекулярная, тип С — тубулярная, тип D — малодифференцированная и смешанная, наиболее распространенная форма, процент её почти равен суммарному количеству всех предыдущих (43,5%).

Характерным морфологическим признаком доброкачественного карциноида является наличие в цитоплазме клеток двоякопреломляющих липидов, а также аргентаффинных или аргирофильных гранул. В клетках гистологически злокачественных карциноидов эндокринные гранулы выявляются гистохимическими методиками лишь в 1/3 случаев [4].

У лиц с нормальным метаболизмом триптофана, поступающего с пищей, основная масса используется для образования белка и никотиновой кислоты. Лишь 1% триптофана трансформируется в серотонин. При злокачественном карциноиде клетки опухоли и её метастазов переводят в серотонин до 60% алиментарного триптофана, создавая гиперсеротонинемию и ряд характерных симптомов.

Как правило, клинические проявления карциноидного синдрома возникают лишь в 5–10% случаев, поскольку серотонин быстро разрушается в печени. Период полувыведения серотонина очень мал: $T_{1/2} < 1$ мин. Диапазон действия серотонина достаточно широк: он участвует в деятельности ЦНС, в физиологических дозах оказывая седативное действие, в повышенных — возбуждающее; в деятельности сердечно-сосудистой системы, поскольку обладает выраженным вазодилатирующим свойством, способствует свертыванию крови; вызывает сокращение гладкой мускулатуры, обеспечивая перистальтику.

Карциноид остается в рамках относительно доброкачественного заболевания и протекает бессимптомно до тех пор, пока нет пролиферации и метастазирования карциноидных клеток. После появления метастазов в печень заболевание приобретает иной характер — развивается яркая картина карциноидного синдрома, качественно нового состояния пациента. Создающаяся гиперсеротонинемия обеспечивает развитие патологического симптомокомплекса, получившего название «карциноидный синдром», не только за счет высокой реорганизации триптофана и активности карциноидных клеток, но и из-за их автономной пролиферации.

Клиническая картина карциноидного синдрома характеризуется постепенной генерализацией процесса: нарастают боли в животе постоянного или приступообразного характера, периодически возникает громкая перистальтика кишечника, слышная на расстоянии, диарея, появляются бронхоспастический синдром, стенокардия, наблюдается гипотония, нередко гипертонические кризы, психомоторное возбуждение, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. У ряда больных может развиваться эндокардиальный фиброз.

Серотонин, оказывая влияние на тонус стенки сосудов, способствует появлению сосудистых реакций в виде диффузной и очаговой гиперемии кожных покровов. Вначале гиперемия кожи возникает преимущественно на верхней половине туловища, верхних конечностях, лице только во время приливов, а затем покраснение приобретает стойкий характер, наблюдается инъектированность сосудов



склер. По мере прогрессирования процесса кожные покровы приобретают характерный цианотичный цвет, становятся видны подкожные дилатированные сосуды. Описанная картина обусловлена периодическим выбросом серотонина в ответ на внешние раздражители (алкоголь, инсоляция, стрессы физического и психического характера, прием пищи, на использовании которых основаны диагностические тесты), а затем постоянной гиперпродукцией серотонина и неспособностью печени инактивировать значительное количество биологически активных веществ.

Вместе с тем ряд авторов [11, 14] считают, что клинические проявления карциноидного синдрома обусловлены также высоким уровнем брадикинина, катехоламинов, гистамина, простагландинов и т. д., образование и выброс которых также усиливается гиперсеротонинемией. Предполагаемый механизм развития симптомов карциноидного синдрома основан на том, что совокупность гормонов поступает в общий круг кровообращения через печеночную вену, минуя портальную систему.

За последние годы в ЦНИИГ выявлено пять случаев карциноида с различной клинической картиной. В 1989 г. мы опубликовали материал по трём случаям прижизненной диагностики карциноида у мужчин с метастазами в печень и выраженной клинической картиной карциноидного синдрома [3]. Во всех случаях локализация первичного очага не была выявлена. Объединяющим основанием для предположения карциноидного синдрома явилась в первую очередь клиническая картина, свидетельствующая об усилении боли в животе после психологического стресса или приема пищи,

сопровождаясь громким урчанием в животе, диареей (после каждого приема пищи), изменением цвета кожи, повышением артериального давления и симптомокомплексом бронхоспазма, которые особенно вызывали тревогу у пациентов. Через 30–40 мин боли уменьшались и затем полностью исчезали. Психологический дискомфорт доставлял синюшный цвет кожных покровов лица.

ПРИМЕРЫ

Пациент Е., 43 лет, на момент первого обращения в ЦНИИГ предъявлял жалобы на изменение цвета кожных покровов, тупую боль в правом подреберье, постоянное урчание в животе и жидкий стул после каждого приема пищи, одышку при быстрой ходьбе и периодически возникающие приступы бронхоспазма.

Из анамнеза известно, что ранними симптомами у пациента были приливы крови и покраснение кожных покровов лица и шеи после еды и стрессов с 29-летнего возраста, которым он не уделял должного внимания. Позже появилось громкое урчание в животе и жидкий стул. При оперативном лечении по поводу острого аппендицита в возрасте 33 лет оперирующий хирург обратил внимание на усиленную перистальтику кишечника, затрудняющую проведение аппендэктомии, увеличение печени и рекомендовал пройти обследование у терапевта. Пациент был молод, считал себя здоровым и рекомендацией не воспользовался. В 35-летнем возрасте было обнаружено повышение АД до 180 и 100 мм рт. ст., стали беспокоить головная боль, одышка при быстрой ходьбе, появился астматоид-



Фото 1. Е. в возрасте 30 лет. Начало заболевания

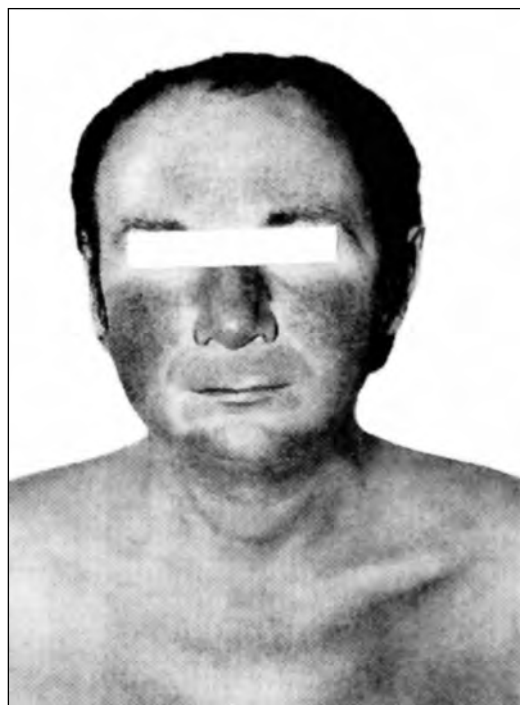


Фото 2. Тот же больной в возрасте 43 лет

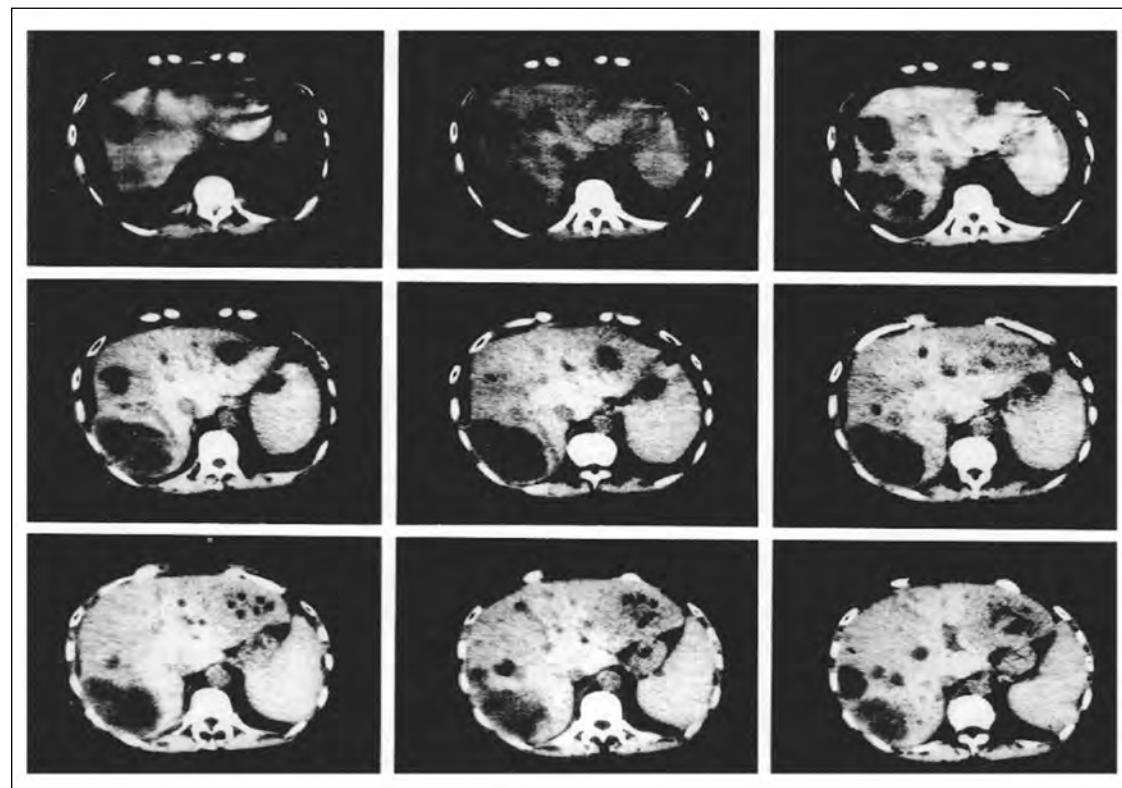


Рис. 1. Томограммы печени больного Е.
Множественные опухолевые образования (метастазы) размером от 0,5 до 6,0 см, местами они сливаются в единый конгломерат

ный компонент. Стало прогрессировать изменение цвета кожи: от временной гиперемии до стойкого розовато-красного и позже — цианотично-багрового. Впоследствии ему был поставлен диагноз «токсическая меланодермия». До 33 лет цвет кожных покровов был обычным (фото 1, 2).

Умеренная гиперемия кожи на щеках. Выраженные сосудистые эктазии и цианотичный цвет кожных покровов лба, щек, носа и подбородка.

Из анамнеза известно, что в прошлом считал себя здоровым, служил в рядах СА, окончил технологический институт, работал инженером. Не курит, алкоголь употребляет редко. Женат, имеет ребенка.

При поступлении в ЦНИИГ состояние расценивалось как средней тяжести, обращал на себя внимание цианотично-багровый цвет кожных покровов лица, в меньшей степени — шеи и передней поверхности грудной клетки, периодически усиливающийся покраснением на 3–15 мин.

Пациент был несколько замкнут, стеснительно относился к цвету кожных покровов лица. В легких перкуторный звук с коробочным оттенком, дыхание везикулярное, ослаблено. Границы сердечной тупости расширены вправо на 1 см. При аускультации сердца I тон на верхушке ослаблен, в точке Боткина систолический и диастолический шумы, акцент II тона на легочной артерии. АД = 180/100–130/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений 88–98 в 1 мин, ритм правильный. Живот выбухает в верхней половине за счет увеличенной

до пупка печени, консистенция ее плотная, поверхность бугристая. Селезенка не увеличена, асцита нет, имеется пастозность голеней.

Анализ крови и биохимические показатели функциональных проб печени, уровень протромбина, глюкозы крови, анализ мочи без отклонений от нормы. IgG — 1550 мг % (норма — до 1200), IgA — 800 мг % (норма — до 200), IgM — 120 мг % (норма — до 103 мг %). На ЭКГ синусовая тахикардия, число сердечных сокращений 100 в 1 мин, электрическая ось сердца $S_I-S_{II}-S_{III}$, признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка, изменение миокарда. Эхокардиография: стеноз трехстворчатого клапана, высокая легочная гипертензия, пролабирование митрального клапана, утолщение перикарда. Время кровотока 32 с, венозное давление 180 мм вод. ст. Рентгенологическое исследование: эмфизема легких и небольшой пневмосклероз, усилен сосудистый рисунок. Рентгеноскопия пищевода, желудка, толстого и тонкого отделов кишечника: эзофагоспазм I степени, гипермоторная дискинезия тонкой кишки, резко выраженная дискинезия толстой кишки гипермоторного типа. Слепую кишку исследовать не удалось. Внутривенная урография: правая почка не функционирует, левая — не изменена. Ультразвуковое исследование: множественное очаговое поражение печени, увеличение печени, уменьшение в размерах правой почки. ЭГДС-хронический гастродуоденит. Сцинтиграфия печени скolloидным раствором ^{99m}Tc (50 МБк-4,6 м³ в внутривенно): гепатомегалия, очаго-

вые образования в печени. На серии компьютерных номограмм тотальное метастатическое поражение печени, сморщенная почка (рис. 1).

Морфологическое исследование печени: морфологическая картина более всего соответствует карциноиду с резко выраженной десмопластической реакцией. Гистологически опухоль выглядит как доброкачественная, однако нельзя исключить высокую степень дифференцировки составляющих её клеток.

Уровень серотонина в сыворотке крови 1,4 мкмоль/л (норма — до 1,2), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) 2,52 мкмоль/л (норма — до 0,7). Суточная экскреция серотонина 7,8 мкмоль/л (норма — до 1,2), 5-ОИУК — 80 мкмоль/л (норма — 12,0).

Таким образом, от возникновения первых симптомов до развития карциноидного синдрома прошло 14 лет. При поступлении имели место яркие клинические проявления патологии сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, легких, почек, кожных покровов, что свидетельствовало о распространенном процессе и позволило с первых дней поступления сузить диагностический поиск и проводить целенаправленные исследования на поиск первичной локализации карциноида.

Пациент Д., 60 лет, поступил для лечения в ЦНИИГ 4 июня 1985 г. с жалобами на повторяющиеся приливы крови к лицу, боли в животе, диарею до 10–15 раз, похудание. Приливы крови к голове стали беспокоить с 1976 г., на протяжении последних 2 лет они повторялись до 15–20 раз в сутки.

Из анамнеза известно, что в 1971 г. впервые диагностированная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки осложнилась кровотечением, в связи с чем ему произведена резекция желудка. Ремиссия была длительная — до 1983 г. С декабря 1983 г. стали беспокоить боли и урчание в животе, появились поносы.

При поступлении состояние удовлетворительное. Обращали на себя внимание красно-синюшный цвет кожных покровов лица и шеи, расширенные подкожные сосуды на спинке и крыльях носа, щеках, ушах, подбородке. На кожных покровах плечевого пояса — телеангиоэктазии, на ладонях — диффузная пальмарная эритема. В легких перкуторно-легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, акцент II тона на аорте. АД = 105/70 мм рт. ст., пульс 76 ударов в 1 мин, ритмичный. Печень увеличена на 5 см, консистенция ее плотная, поверхность гладкая. Селезенка не увеличена. Асцита и отеков нет.

В клиническом анализе крови, биохимических показателях функциональных проб печени, анализе мочи, содержании глюкозы, протромбина, амилазы и липазы отклонений от нормы нет, уровень иммуноглобулинов классов А, М, G не изменен.

При скинтиграфии с коллоидным раствором ^{99m}Tc (50 МБк-4,6 м³ в внутривенно) выявлена гепа-

томегалия, распределение изотопа в ткани печени неравномерное. Включение изотопа в селезенку в пределах нормы. ЭГДС: гастрит культи желудка, анастомозит. Колоноскопия: органических изменений нет. Ирригоскопия: долихосигма.

Морфологическое исследование печени: структура печени не изменена, портальные тракты несколько расширены, умеренно склерозированы, инфильтрированы гистиолимфоцитарными элементами. Выраженные явления анизоцитоза, анизокариоза. Встречаются двоядерные печеночные клетки и клетки с вакуолизированными ядрами, капилляризация синусоидов. На отдельных участках от портальных трактов внутрь дольки отходят коллагеновые волокна. В нескольких кусочках видны небольшие комплексы мелких uniformных клеток со светлой цитоплазмой, располагающихся вблизи портальных трактов, отграниченных друг от друга и от окружающей паренхимы слоем коллагеновых волокон. В цитоплазме этих клеток выявляются аргирофильные гранулы. Заключение: метастазы карциноида в печень.

Таким образом, первые важные, но только для диагностики карциноидного синдрома, клинические проявления в виде приливов, изменения цвета кожных покровов появились девять лет назад. Ретроспективный анализ развития заболевания не позволяет исключить более раннюю манифестацию карциноида язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложнившуюся кровотечением (за 14 лет до карциноидного синдрома). Диагноз карциноида и его метастазов подтвержден результатами морфологического исследования печени.

Больной П., 52 лет, впервые поступил в ЦНИИГ в июне 1985 г. с жалобами на приливы крови к голове, изменение цвета кожных покровов лица, боли тупого характера в правом подреберье, урчание в животе и поносы до 3–4 раз в день, приступы удушья, эпизоды повышения артериального давления.

Из анамнеза известно, что с 19 лет страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Клинически обострения возникали ежегодно, но язвенную «нишу» выявили только в 1956 г. В 1975 г. появился не нашедший объяснения симптом — это периодически наступающее ощущение жара и прилива крови к голове, сопровождающееся покраснением кожных покровов лица, шеи и верхних конечностей. С годами частота таких реакций достигала 10–15 раз в сутки. Постепенно кожные покровы указанных областей приобрели постоянный багрово-красный цвет с синюшным оттенком и четко обозначенными расширенными подкожными сосудами, которые практически выступали над кожей. Косметологами была произведена электрокоагуляция подкожных сосудов лица, что привело к нарушению естественного кровотока в них, и синюшный оттенок увеличился. Осенью 1984 г. появились новые симптомы: схваткообразные боли в животе разлитого

характера, жидкий стул до 5–6 раз в день. С этого же времени пациент стал отмечать затруднения при дыхании, позже возникли типичные бронхоспастические приступы. Они, так же как и боль в животе и поносы, возникали преимущественно в связи с психоэмоциональными перегрузками. Поскольку при очередном обследовании выявлено увеличение печени, больной был направлен в отделение хронических заболеваний печени ЦНИИГ.

При поступлении состояние средней тяжести, вне приступов активен. Дефицит массы тела (рост 180 см, вес 69 кг). Кожные покровы лица постоянно красно-синюшного цвета, видны расширенные сосуды на спинке носа, щеках, подбородке. Во время приливов кожные покровы лица, шеи и верхних конечностей становятся багрового цвета, обращает внимание инъектированность сосудов склер. Над легкими перкуторно легочной звук, при аускультации дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы. Приступы удушья проходили самостоятельно, при затянувшихся — применял бронхолитические средства.

Тоны сердца четкие, систолический шум в точке Боткина, АД = 150/90 – 100/60 мм рт. ст., пульс 64 – 90 в 1 мин, ритмичный. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, определяется урчание под рукой, печень увеличена на 4,5 см, плотноватой консистенции, поверхность гладкая, селезенка не увеличена. Асцита и отеков нет.

Отклонений в клиническом анализе и формуле крови, биохимических показателях функциональных проб печени, содержании липазы, амилазы, трипсина нет. ЭГДС: рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит. Рентгенография органов грудной клетки: небольшой пневмосклероз, преимущественно в нижних отделах легких, корни структурные, диафрагма низко расположена, подвижна. Справа плевродиафрагмальные спайки. Сердце обычной конфигурации без заметного расширения границ, аорта уплотнена. Рентгеноскопия желудка и тонкой кишки: рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, гипертоническая дискинезия двенадцатиперстной кишки. Петли тонкой кишки расположены обычно, рельеф слизистой сохранен. Резко ускорено продвижение бариевой массы, через 30 мин заполнилась тонкая кишка. Терминальный отдел подвздошной кишки сужен и инвагинирует в слепую кишку (в анамнезе — аппендэктомия). Заключение: резко выраженная гиперкинезия тонкой кишки. Колоноскопия: толстая кишка из-за выраженной болезненности осмотрена только до печеночного угла, патологии не выявлено.

ЭКГ: частота сердечных сокращений 70 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента за счет правого предсердия, нарушение внутрижелудочковой проводимости. Сцинтиграфия печени с коллоидным

раствором ^{99m}Tc (50 МБк-4,6 м³ в внутривенно): гепатомегалия, изотоп равномерно распределяется в ткани печени, включение изотопа в селезенку 4 % (норма). Морфологическое исследование печени: очаговое, резко выраженное расширение синусоидов. Выраженная десмопластическая реакция. Комплексы карциноидных клеток с нарушением междолькового строения. Содержание 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в суточной моче 3,2 ммоль/л (норма 0,4 – 1,2), содержание серотонина в сыворотке крови до прилива 3,7 % ммоль/л, после пальпации илеоцекальной зоны — 8,7 ммоль/л (норма 0,04 – 0,3).

Клиническая картина, повышение концентрации серотонина в сыворотке крови до и особенно после пальпации (провокационная проба), суточной экскреции 5-ОИУК свидетельствовали в пользу карциноида с развитием карциноидного синдрома. Первичную локализацию опухолевого процесса установить не удалось. Больной был переведен в ВОНЦ. При ангиографическом исследовании выявлены множественные метастазы в печени, первичная локализация опухоли также не выявлена.

По данным литературы и собственным наблюдениям, клинические проявления карциноидной опухоли могут отсутствовать длительное время. Развернутая клиническая картина карциноидного синдрома наблюдалась у всех больных с далеко зашедшим процессом и наличием метастазов в печени.

Следующие два случая впервые диагностированных карциноидов в ЦНИИГ были без клинических проявлений карциноидного синдрома, один из них мы описали прежде [2].

Больной К., 21 года, история болезни № 3281, находился в отделении хронических заболеваний печени с 16 по 29 мая 2003 г. При поступлении беспокоили боль в левой половине головы, слабость, периодическая рвота без видимой причины. Эти жалобы, скорее всего, были обусловлены наличием краниофациальной опухоли. В январе 2003 г. появился экзофтальм слева, послуживший причиной для обращения в Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. На компьютерных томограммах с контрастированием (внутривенно «Визипак» струйно) выявлено объемное образование с не совсем четкими и ровными контурами, прорастающее в левую орбиту (медиальная мышца смещена в латеральном направлении до зрительного нерва), основную пазуху, носовую полость. Часть образования пролабирует в полость черепа с выраженным перифокальным отеком. Образование неоднородной структуры. Срединные структуры головного мозга не смещены. Поддавлен передний рог левого





Рис. 2, 3. Выраженный левосторонний экзофтальм

бокового желудочка. По другим структурам головного мозга без особенностей. Турецкое седло не расширено. Заключение: КТ-картина объемного образования с прорастанием интракраниально и в левую орбиту. Консультация нейрохирурга: показано оперативное лечение.

Основанием для направления в ЦНИИГ явилось повышение активности аминотрансфераз до 5,5 нормы (АЛТ 210 Е/л, АСТ 101 Е/л при норме до 40,0), наличие anti-HCV.

Острый вирусный гепатит отрицает. В течение последних двух лет употреблял героин. С января 2003 г. от приема наркотиков отказался.

Объективно: состояние удовлетворительное, выраженный экзофтальм слева, глазная щель не закрывается (рис. 2, 3).

Контакты, неврологических нарушений нет. Кожные покровы обычной окраски, угревая сыпь на коже лица, шеи, грудной клетки и плечевого пояса. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 68 в 1 мин, АД = 150/70 мм рт. ст. В легких перкуторно легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное с жестким оттенком, ослаблено в нижних отделах справа, хрипов нет.

Живот мягкий, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание не нарушено.

Клинические анализы крови и мочи без отклонений от нормы. Биохимические показатели крови: общий билирубин — 25,8 мкмоль/л, прямой — 17,0 (норма — 5,1–21,0, прямой — 0–5), холес-

терин — 10,1 мкмоль/л (3,1–5,2), щ. ф. — 357,0 ед./л (100–290,0), АЛТ — 223,0 ед./л (5–42,0), АСТ — 309,7 ед./л (5–37,0), ГГТП — 327 ед./л (11–50), общий белок — 71,0 г/л (67–87), мочевины — 4,8 ммоль/л (1,7–8,3), глюкоза крови — 6,8 ммоль/л (3,9–6,4), протромбиновый индекс 97,8 % (80–105 %). HBsAg не обнаружен, выявлены anti-HCV, RNA HCV, генотип 1a, вирусная нагрузка — $3,8 \times 10^6$ копий/мл (допустимая величина до $1,5 \times 10^7$ копий/мл), IgM — 150 мг % (норма — до 105 мг %), IgG — 1350 мг % (норма — до 1200 мг %), IgA — 240 мг % (норма — до 200 мг %). Определение БАВ: серотонин в суточном количестве мочи 160,3 мкмоль/с (норма — 0,4–1,2), 5-оксииндолуксусная кислота в суточном количестве мочи 59,8 мкмоль/с (норма — 10,7–20,4), гастрин в сыворотке крови 208,9 пг/мл (норма — 15–85).

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (22 мая 2003 г.): определяются округлые множественные тени размером от 1,1 x 1,0 см до 3,0 x 3,2 см. Корни структурные. Синусы свободные. Диафрагма не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Заключение: Метастазы в правое и левое легкое.

Ретроспективно установлено, что при проведении флюорографического исследования органов грудной клетки в 1999 г. имелись три округлых образования в нижней доле правого легкого размером от 0,5 до 1,5 см. В тот период их происхождение не уточнялось. Пациент не был информирован.

При сравнении рентгенограмм от 1999 и 2003 гг. количество теней значительно увеличилось.

Ультразвуковое исследование: печень — размеры не изменены, однородная, эхогенность умеренно равномерно повышена. Желчный пузырь: 7,6 x 1,9 см, стенка утолщена до 4 мм, неравномерное повышение эхогенности, в пределах контура не смещаемые эхосигналы 1–2 мм без тени. Калибр общего желчного протока не изменен, поджелудочная железа — размеры и эхогенность в пределах нормы. Со стороны почек изменений нет. Заключение: признаки диффузных изменений печени, холестероз желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы: без патологии. Сцинтиграфия печени: форма печени не изменена, контуры ровные. Патологических изменений нет. Включение препарата равномерное.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с длительным периодом выявленных изменений в легких (около трёх лет), значительным увеличением содержания гастринина, серотонина и 5-ОИУК в изучаемых средах у пациента имеется карциноидная опухоль в бронхе справа с метастазами в легкие и орбиту. К моменту наблюдения у больного метастазы в печень не выявлены, клинических проявлений карциноидного синдрома нет. Хронический гепатит С-вирусной этиологии, активный.

От проведения противовирусной терапии решено воздержаться в связи с наличием двухстороннего поражения легких и метастазов. Гиперферментемия обусловлена наличием С-вирусной инфекции в фазе репликации.

Особенностью данного случая являются достаточно редкая патология, заключающаяся в сочетании карциноидной опухоли и С-вирусного гепатита, активного, в фазе репликации, длительное течение процесса в легких и отсутствие легочных симптомов, несмотря на генерализацию процесса. При метастазах в легкие и орбиту карциноидный синдром отсутствовал.

Первичный карциноид бронхов с метастазами в орбиту и развитием карциноидного синдрома у двух пациентов был описан в статье R. Gandini, C. Mariscotti, E. Cimietti в 1979 г. При этом о поражении печени не упоминалось. В 1998 г. Симоненко В. Б. и соавт. опубликовали статью о диагностике карциноида нижней доли правого легкого с метастазами в печень и развитием карциноидного синдрома.

Следующий случай свидетельствует о карциноиде, протекавшем без метастазов и карциноидного синдрома, приведшем к осложнению — тонкокишечной непроходимости.

Пациентка Г., 57 лет, впервые поступила в ЦНИИГ в марте 2007 г. с жалобами на схваткообразные боли по всему животу, тошноту, многократную рвоту. Считает себя больной с ноября 2006 г.: впервые появились схваткообразные боли в животе, рвота, стала терять в весе. Неоднократно обследовалась в стационарах по месту жительства с диагнозом хронический энтерит, осложненный динамической непроходимостью. В один из таких приступов произведена экстренная лапаротомия, при которой были выявлены расширенные до 6–7 см петли тонкой кишки, причина не установлена. Пациентка продолжала худеть, по-прежнему беспокоили боли в животе, и она была направлена в ЦНИИГ.

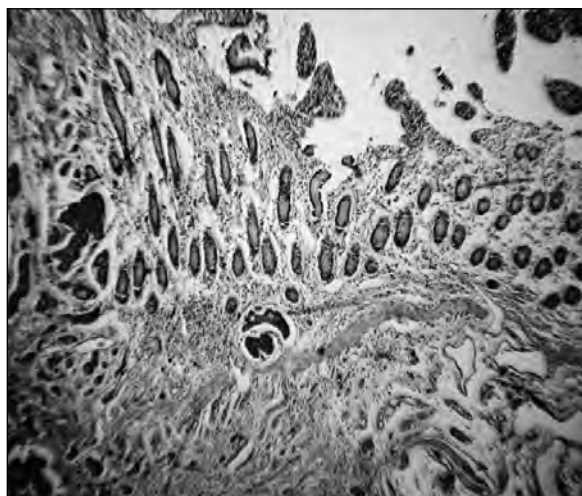


Рис. 4. Комплексы карциноидных клеток (слева), инвазирующих слизистую оболочку и мышечный слой подвздошной кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$

В анамнезе гипертоническая болезнь II ст.

При поступлении состояние тяжелое, истощена, обезвожена, кожные покровы бледные, сухие. В легких перкуторно легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца чистые, тахикардия (ЧСС = 108 в 1 мин). АД = 120/80 мм рт. ст. Живот вздут, болезнен над лоном и в области пупка. Отмечается активная перистальтика расширенных петель тонкой кишки с громким урчанием при усилении перистальтики. Печень и селезенка не увеличены. Перитонеальных симптомов нет.

УЗИ при поступлении: стенозирующая опухоль подвздошной кишки, ультразвуковые признаки тонкокишечной непроходимости. При обзорной рентгенограмме брюшной полости: множественные «арки» и уровни в тонкой кишке на всем протяжении, петли тонкой кишки расширены до 6–7 см — признаки механической тонкокишечной непроходимости. Высказано предположение об опухолевом процессе (злокачественное новообразование?, карциноид?) подвздошной кишки. Острая тонкокишечная механическая непроходимость. Больной проведено срочное оперативное лечение: при ревизии брюшной полости обнаружено 200 мл серозного выпота без запаха. Тонкая кишка на расстоянии до 1 м от связки Трейца не расширена, дистальнее постепенно расширяется до 70 мм. В кишке большое количество жидкости и газа, пульсация сосудов брыжейки и цвет кишки не изменены. Брыжейка терминального отдела подвздошной кишки резко деформирована. Опухоль исходила из купола слепой кишки и переходила на подвздошную кишку. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзо-анастомоза бок в бок. Произведена декомпрессия тонкой кишки.

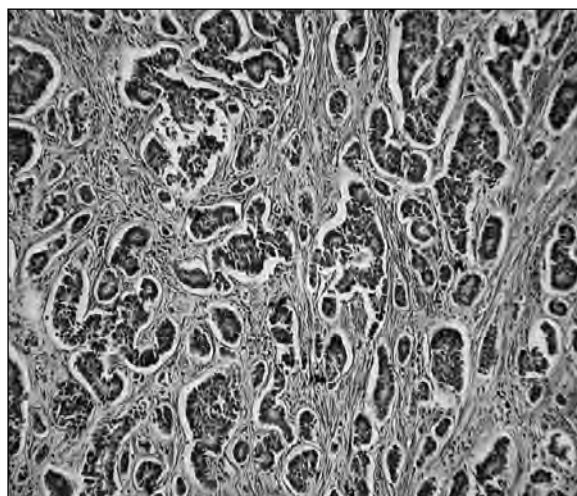


Рис. 5. Характерная альвеолярная структура карциноидной опухоли с выраженным фиброзом стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$



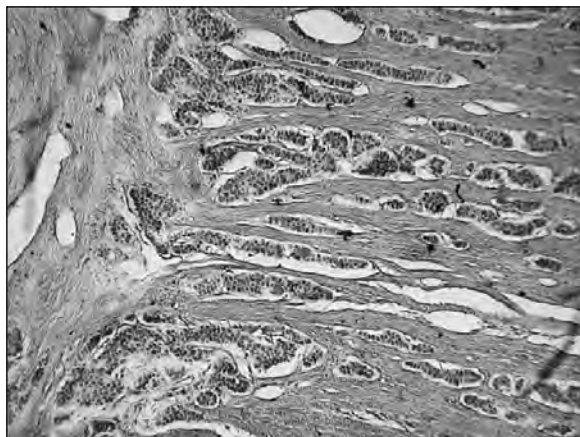


Рис 6. Комплексы карциноидных клеток прорастают мышечный слой кишечной стенки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$

При макроскопическом исследовании в области obturatorii просвета подвздошной кишки было выявлено округлое бляшковидное образование желтоватого цвета диаметром около 1,5 см и высотой 0,6 см, от которого в глубь кишечной стенки отходили плотные белесоватые тяжи очень плотной ткани. Эти тяжи проникали за пределы мышечного слоя с вовлечением серозной оболочки. К этому месту со стороны серозной оболочки было подпаяно несколько близлежащих петель тонкой кишки, что создавало единый конгломерат плотной консистенции, послуживший причиной кишечной непроходимости.

При гистологическом исследовании в периферических участках бляшковидного образования были выявлены комплексы карциноидных клеток, инфильтрирующих нормальные структурные образования подвздошной кишки (рис. 4, 5).

В центральных участках паренхима опухоли была представлена альвеолярными комплексами карциноидных клеток, а строму опухоли составляла грубая волокнистая соединительная ткань (рис. 6). Комплексы карциноидных клеток распространялись между волокнами мышечного слоя кишечной стенки (рис. 7).

Клетки паренхимы опухоли были мономорфны и не несли признаков клеточной атипии. Они формировали розетки и крибровые структуры, характерные для клеток эндокринной дифференцировки.

Диагноз карциноидной опухоли был заподозрен по клиническим данным и подтвержден морфологическим исследованием. В данном случае опухоль послужила причиной развития кишечной непроходимости. Особенностью случая был злокачественный характер карциноидной опухоли и отсутствие метастазов и клинических проявлений карциноидного синдрома.

Таким образом, вопреки существующему мнению карциноидные опухоли довольно рано проявляют себя поражением какого-либо органа,

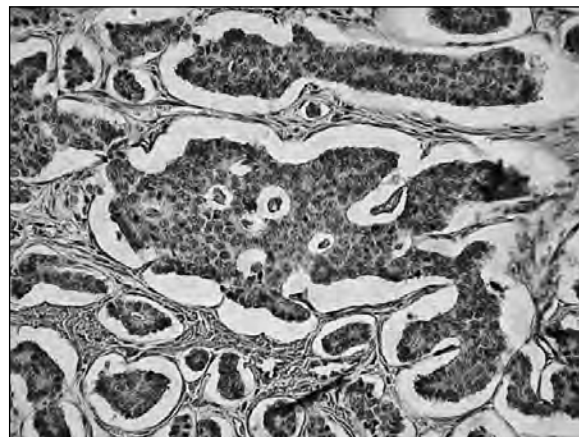


Рис. 7. Карциноидные клетки формируют розетки и крибровые структуры, характерные для клеток эндокринной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$

чаще — нарушением функции кишечника. Имевший место диарейный симптом обусловлен избыточной продукцией биологически активных веществ, чаще — серотонина. Локализацию первичной карциноидной опухоли выявить не всегда представляется возможным. В одном случае очаг выявлен в легких, в другом — в кишечнике. Клиническая картина имеет полиморфный характер, обусловленный длительной гиперсеротонинемией и другими биологически активными гормонами. Однако заболевание длительное время остается нераспознанным из-за того, что возможность карциноида не имеется в виду из-за отсутствия настороженности у врача. У всех пяти больных гормонально активные эндокринные опухоли впервые диагностировали в ЦНИИГ, у трёх из них — на стадии метастазов и развития карциноидного синдрома. Длительность заболевания от появления первых клинических симптомов составила от 1 года до 17 лет.

Консервативное лечение больных, страдающих АПУДомиями, проводится антагонистами серотонина (периактинолом, нураном, метилсергитом). Для предотвращения и купирования карциноидных кризов применяется «Сандостатин» («Октреотид»), который назначается подкожно или внутривенно в суточной дозе 0,2–0,6 мкг в один-два приема. Препарат тормозит секрецию серотонина, гастрина, глюкагона, вазоактивного интестинального пептида, мотилина. Получаемые эффекты прямо пропорциональны концентрации в плазме. Длительность действия вариабельна, в среднем — около 12 часов. Экскретируется с мочой 30–32 % введенной дозы. Недостатком является дороговизна препарата и необходимость постепенного увеличения дозы из-за повышения толерантности.

Показанием к химиотерапии служит карциноидный синдром, протекающий с тяжелыми кризами, неподдающийся лечению фармакологическими средствами. В настоящее время используются «Стрептозоцин» и «5-фторурацил».

При выявлении первичного очага показано обязательное оперативное лечение, которое заключается в удалении опухоли, независимо от ее размеров, с последующей химиотерапией. Наличие

метастазов не является противопоказанием для хирургического лечения и последующей химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюминг, А. АПУДомы / А. Блюминг // Эндокринология: учебное пособие; ред. Н. Лавин, пер. с англ. В. И. Кандрора. — М.: Практика, 1999. — С. 877–889.
2. Лазебник, Л. Б. Карциноидная опухоль бронха с метастазами в легкие и орбиту / Л. Б. Лазебник, Г. В. Сухарева, Л. Ю. Ильченко и др. // Эксперим. клинич. гастроэнтерол. 2003. № 5. С. 112–114.
3. Логинов, А. С. Диагностика трех случаев карциноида / А. С. Логинов, Г. В. Сухарева, С. Д. Шепелева // Тер. арх. 1998. Т. 70, № 2. С. 62–67.
4. Никонов, А. А. Карциноиды желудочно-кишечного тракта / А. А. Никонов // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 1977.
5. Симоненко, В. Б. Купирование карциноидного синдрома «Сандостатином» («Октреотид») / В. Б. Симоненко, А. Ю. Гусев, В. Т. Ивашкин // Сб. статей. — М., 1998. С. 54–56.
6. Трофимов, А. В. Молекулярная биология нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А. В. Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной. — СПб.: Система, 2004.
7. Хомерики, С. Г. Сочетание синдрома Цоллингера–Эллисона с сахарным диабетом / С. Г. Хомерики, И. А. Морозов // Арх. патологии. 1984. № 4. С. 78–81.
8. Balthazar E. J. Carcinoid tumors of the alimentary tract / E. J. Balthazar // Gastrointest. Radiol. 1978. Vol. 3. P. 47–56.
9. Feldman, J. M. Gastrointestinal and metabolic function in patients with the carcinoid syndrome / J. M. Feldman, J. W. Plonk // Amer. J. Med. Sci. 1977. Vol. 273, № 1. P. 43–54.
10. Gandini, R. Carcinoid malignoileo-ciecale esordito con metastasi orbitarie. Oncologia / R. Gandini, C. Mariscotti, E. Cuntetti // Minerva Medica. 1979. 70. P. 919–924.
11. Sandler, M. An atypical carcinoid tumour secreting 5-Hydroxytryptophan / M. Sandler // Lancet. 1958. Vol. 1. P. 137.
12. Soga, J. Carcinoids of the colon and ileocecal region: a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature / J. Soga // J. Exp. Clin. Cancer Res. 1988. Vol. 17, № 2. P. 139–148.
13. Rithi, A. / A. Rithi // Ibid. 1956. Vol. 232. P. 3–12.
14. Wallon, J. Les tumeurs carcinoides du tube digestif / J. Wallon, J. Rahier, H. Noel et al. // Acta Gastro-Enterologica Belgica. 1981. Vol. XLIV, № 3–4.

