

И.В.МАЕВ¹, д.м.н., профессор, **Д.Т.ДИЧЕВА¹**, к.м.н., **Н.А.ПОСТНОВА^{2,3}**, к.м.н., **Т.В.РИДЭН³**, д.м.н., профессор,
Д.Н.АНДРЕЕВ¹, **В.М.ХОМЯКОВ⁴**, к.м.н., **Д.В.ПРИВЕЗЕНЦЕВ³**, **И.В.БАРСКОВ⁵**, к.м.н.

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздравсоцразвития России; ² Кафедра лучевой диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздравсоцразвития России; ³ ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»; ⁴ ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена»; ⁵ ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КАРЦИНОИДЕ ЖЕЛУДКА (СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Карциноид желудка является нечастой патологией в практике интерниста. В этой связи важно знать клинические проявления и диагностические подходы к этому заболеванию.

Ключевые слова: карциноид желудка, метастазы, эластография

Термином «карциноид», предложенным в 1907 г. S.Obendorfer, обычно обозначают опухоли, секретирующие 5-гидрокситриптамин (серотонин). Данный термин продолжает широко использоваться в практике, в то время как термин АПУДома практически вышел из употребления ввиду своей неспецифичности [1, 2, 3].

По современным представлениям, карциноид относится к нейроэндокринным опухолям (НЭО) — группе гетерогенных новообразований, которые обладают сходными биологическими характеристиками. НЭО образуются из нейроэндокринных клеток, обладают секреторной активностью и часто проявляются гиперсекреторными синдромами. Этиология их до конца не установлена. Нейроэндокринные опухоли образуются из клеток островкового аппарата поджелудочной железы, нейроэндокринных клеток желудка, кишечника, бронхов, а также парафолликулярных клеток щитовидной железы [1, 2].

Частота НЭО составляет примерно от 2 до 5 на 100 тыс. населения в год, причем количество прижизненно диагностируемых опухолей продолжает неуклонно расти. Женщины болеют чаще, основная доля заболевших приходится на возраст от 40 до 70 лет [2]. Преобладают гастроинтестинальные НЭО, среди которых опухоли желудка составляют от 3 до 8%.

У пациентов с секретирующими НЭО развиваются различные синдромы, среди которых наиболее частым является карциноидный синдром, обусловленный выработкой серотонина, гистамина, тахикитинов и других вазоактивных веществ. Как правило, карциноидный синдром развивается при метастатическом поражении печени, когда секретируемые гормоны попадают непосредственно в системный кровоток, минуя печеночный барьер, в то время как при небольших локализованных опухолях значительная часть серотонина инактивируется моноаминоксидазами печени [1, 3, 4, 5, 6].

Карциноидный синдром характеризуется следующими клиническими проявлениями:

1. Кожные симптомы: «приливы» с резкой синюшно-багровой гиперемией кожи лица и области декольте; телеангиэктазии.

2. Бронхолегочные симптомы: приступы удушья вследствие развития бронхоспазма, тахипноэ, гиперпноэ.

3. Кардиальные симптомы: недостаточность кровообращения по правожелудочковому типу (цианоз, расширенные шейные вены, тахикардия).

4. Желудочно-кишечные симптомы: схваткообразная боль в животе (по типу колик) с клиникой экссудативной энтеропатии — выраженная диарея, потеря белка и электролитов (Na, K, Ca), кишечная непроходимость (за счет obturации кишки опухолью).

Опухоль метастазирует в печень, в регионарные (иногда в шейные) лимфатические узлы, легкие, головной мозг, кости и яичники. Метастазы в печень часто оказываются более крупными, чем первичный очаг [2, 3, 6, 7].

Карциноидную опухоль трудно диагностировать ввиду отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях болезни. При развитии карциноидного синдрома основная трудность связана с поиском локализации первичной опухоли, которая может быть весьма разнообразной. Больного могут беспокоить неопределенная боль и дискомфорт в животе на протяжении ряда лет [1, 2, 4, 8].

В качестве иллюстрации мы хотели бы привести пример истории болезни пациентки С., 51 год.

В гастроэнтерологическое отделение ФКУЗ «ГКГ МВД России» поступила в мае 2010 г. с жалобами на нарастающие боли в правом подреберье, увеличение в размерах живота, усиленное чувство распираания, тяжести, нарастающую общую слабость.

Из анамнеза известно, что на протяжении 10 лет работала с химическими реактивами. В этот период был диагностирован хронический гепатит токсического генеза с высокой биохимической активностью, по поводу которого пациентка лечилась стационарно и в последующем неоднократно получала гепатопротективные препараты амбулаторно. С 2003 г. профессиональной вредности не имела.

Больной себя считает с октября 2007 г., когда стала нарастать слабость, сухость во рту, появились «приливы», сопровождавшиеся гиперемией кожи лица и верхней половины туловища, прекратились менструации. Наблюдалась гинекологом с диагнозом «дисфункция яичников перименопаузального периода», «кистозная дегенерация левого яичника». Принимала Ременс, но без эффекта.

■ Карциноидную опухоль трудно диагностировать ввиду отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях болезни. При развитии карциноидного синдрома основная трудность связана с поиском локализации первичной опухоли, которая может быть весьма разнообразной.

С января 2008 г. добавились периодические жгучие боли в верхней половине живота, усиливавшиеся после еды, а также тянущие боли в нижней половине живота (принимала ½ таблетки анальгина с положительным эффектом); вздутие живота; постоянная горечь во рту; эпизоды рвоты желчью; сильная головная боль вплоть до потери сознания; кашицеобразный стул до 2–3 раз в сутки; сильное потоотделение по ночам.

При УЗИ органов брюшной полости был выявлен билиарный сладж, занимающий 1/3 полости желчного пузыря, снижение эхогенности увеличенной в размерах головки поджелудочной железы. Состояние расценено как хронический билиарно-зависимый панкреатит, хронический холецистит с вторичной дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу, билиарный сладж 1-го типа. Принимала антисекреторные и ферментные препараты с положительным эффектом: чувствовала себя хорошо, боли купированы, стул нормализовался по консистенции и кратности. Однако после отмены терапии отметила возобновление указанных выше симптомов. В последую-

щем назначались препараты урсодезоксихолевой кислоты с положительным эффектом.

В апреле 2008 г. была экстренно госпитализирована в хирургическое отделение ГKB №71 с приступом абдоминального болевого синдрома. При УЗИ визуализировалась выраженно неоднородная поджелудочная железа с увеличенной в размерах головкой; печень — обычных размеров, диффузно-неоднородная. На основании клинико-лабораторных и ультразвуковых данных диагностирован острый панкреатит.

В стационаре развилась перфорация язвы двенадцатиперстной кишки, в связи с чем выполнено ее экстренное ушивание. Интраоперационно выявлены множественные субкапсулярные плотные узлы в печени (при гистологическом изучении биоптатов — картина метастатического поражения печени опухолью альвеолярно-солидного строения).

■ Карциноид относится к нейроэндокринным опухолям (НЭО) — группе гетерогенных новообразований. Этиология их до конца не установлена. Нейроэндокринные опухоли образуются из клеток островкового аппарата поджелудочной железы, нейроэндокринных клеток желудка, кишечника, бронхов, а также парафолликулярных клеток щитовидной железы.

В мае 2008 г. пациентка была переведена в Российский научный центр рентгенорадиологии для дальнейшего обследования. При гастроскопии было выявлено изъязвление 1,0-0,3 см в диаметре, локализованное по задней стенке кардиального отдела желудка (на 2 см ниже кардиоэзофагеального перехода), окруженное отеком воспаленной слизистой, и рубцующаяся язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Цитологически: покровно-ягодный эпителий с метаплазией по кишечному типу, отдельные клетки с признаками атипии ядер, вероятно принадлежащие опухоли. Гистологически: опухоль альвеолярно-солидного строения, соответствующая атипичному карциноиду.

При компьютерной томографии с болюсным усилением: печень увеличена в размерах, в центральных отделах S7, а также на границе S7 и S8 — 2 очага размером 14 и 16 мм соответственно. Поджелудочная железа увеличена в размерах: головка — до 38 мм, с неровными нечеткими контурами, тело — 28 мм, хвост — 18 мм. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Размеры и макроструктура селезенки и почек не изменены. Желудок с неровными утолщенными стенками, оттеснен увеличенной печенью. В эпигастриальной клетчатке и проекции малого сальника лимфатические узлы до 22 мм. Брыжейка поперечно-ободочной кишки уплотнена, с наличием мелких узелков. Парааортально и по ходу чревного ствола — лимфатические узлы до 10 мм с тенденцией к слиянию.

Пациентка консультирована в ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена», пересмотрены архивные гистологические препараты слизистой желудка, полученные в Институте рентгенорадиологии; выполнено иммуногистохимическое исследование биоптата из опухоли: картина высокодифференцированного карциноида. Иммуногистохимическое исследование с антителами: хромогранин А, синаптофизин — положительная экспрессия в клетках опухоли; Ki 67 — положительная экспрессия в 20%.

Таким образом, у пациентки был установлен диагноз карциноида желудка с метастатическим поражением печени, первым клиническим проявлением которого стал карциноидный синдром.

С июня 2008 г. было проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме: Итоприд 100 мг в/в (в 1—5-й дни), Цисплатин 130 мг в/в (на 6-й день), Сандостатин 100 мкг 3 раза в/к (в 1—14-й дни). Пациентка продолжала принимать Сандостатин Лар 20 мг 1 раз в 28 дней; на фоне терапии состояние оставалось стабильным, субъективно отмечала уменьшение «приливов».

Состояние пациентки оставалось стабильным до марта 2010 г., когда появился дискомфорт, а в последующем нарастающие боли в правом подреберье, диспепсические жалобы, увеличение живота в размерах, нарастающая общая слабость.

Рисунок 1. Ультразвуковое исследование в В-режиме: выраженная неоднородность структуры паренхимы печени



При поступлении в ФКУЗ «ГКГ МВД России» в мае 2010 г. состояние пациентки расценивалось как среднетяжелое. Рост 170 см, вес 70 кг, ИМТ 24. Кожные покровы нормальной влажности и цвета. В зоне декольте единичные сосудистые звездочки. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких — везикулярное дыхание, значительно ослабленное в нижних отделах правого легкого, там же отмечалось укорочение перкуторного звука. ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца приглушены, систолический шум в точке Боткина. ЧСС 72 уд/мин, АД 140/90 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом, несколько суховат. По средней линии живота — послеоперационный рубец. При пальпации живот вздут за счет кишечных газов, имеются клинические признаки асцита. Печень выступает из под края реберной дуги на 10 см (размеры по Курлову 20 x 12 x 7 см), край каменистой плотности, заострен, болезненный. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный 1–2 раза в сутки, периодически с примесью слизи.

В результатах лабораторных исследований: гипохромная анемия (Hb 104 г/л, ЦП 0,78, эр. 4,01 x 10¹²/л), повышение ГТТП до 98 (N до 9–40) г/л, D-димера до 292 (N 64–246), амилазы мочи до 619 (N до 400) е/л. Остальные лабораторные показатели в пределах нормы.

При гастроскопии слизистая желудка истончена, очагово гиперемирована. В зоне кардии, по задней стенке, ближе к малой кривизне — опухоле-

видное образование до 0,8 см полушаровидной формы на широком основании с аденоматозно-подобной слизистой. Кровоточивость повышенная, ригидность умеренная. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована. Слизистая гиперемирована. По передней стенке — лигатура (после ушивания прободной язвы). В зоне лигатуры — эрозивная поверхность до 0,5 см с гиперемированным дном. В биоптатах — фрагменты слизистой оболочки. Заключение: карциноид желудка.

Принципиальное значение имело суждение о характере патологического процесса в печени, поскольку в случае цирроза печени токсического генеза проведение в дальнейшем полихимиотерапии было противопоказано (рис. 1).

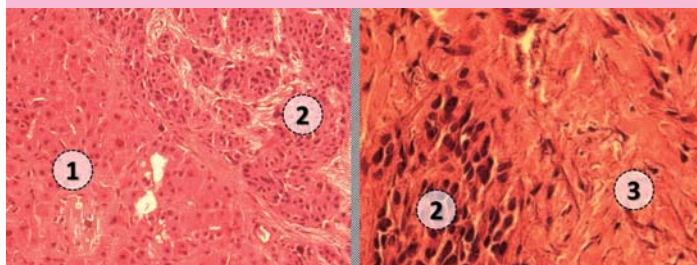
При проведении ультразвуковой эластографии печени (выполненной в режиме эластографии сдвиговой волны) отмечено значительное повышение жесткости паренхимы очагового характера в большинстве исследованных отделов (среднее значение составило 69,6 кПа, максимальное — до 249,1 кПа), расцениваемое как более характерное для злокачественных изменений (рис. 2).

Установленный на основании данных УЗ-эластографии сдвиговой волны диагноз диффузно-очагового поражения печени метастатического характера был подтвержден после выполнения чрескожной пункционной биопсии

Рисунок 2. Ультразвуковое исследование в режиме эластографии сдвиговой волны: появление красного спектра окрашивания в зоне выраженных локальных изменений (признак повышения жесткости паренхимы), количественный показатель составил 249,1 кПа



Рисунок 3. Морфологическая картина при исследовании биоптата печени (1 — здоровые гепатоциты, 2 — атипичные клетки, 3 — очаг фиброза)



печени (для морфологической оценки сформировавшихся изменений паренхимы и обоснования выбора дальнейшей тактики терапии). По данным гистологического исследования биоптата, в частицах ткани печени — метастазы высокодифференцированного нейроэндокринного рака с очагами некроза и фиброза (рис. 3).

Таким образом, в настоящем случае клинико-anamnestические данные и результаты обычных

лабораторно-инструментальных исследований не позволяли убедительно дифференцировать характер поражения печени — цирротические или метастатические изменения.

Применение новой методики УЗ-исследования — эластографии сдвиговой волны с качественной и количественной оценкой жесткости паренхимы печени позволило на этапе неинвазивного лучевого исследования установить диагноз

диффузно-очагового поражения с характеристиками, более вероятными для неопластического процесса, в последующем подтвержденный морфологическим исследованием биоптата.

По нашему мнению, использование эластографии целесообразно для уточнения состояния паренхимы печени с целью дифференциальной диагностики при диффузных и диффузно-очаговых поражениях этого органа.



ЛИТЕРАТУРА

1. Modlin I., Öberg K.A. Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. 2008. Hannover: Felsenstein C.C.C.P.
2. Modlin I., Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer (2003) 97(4):934—959.
3. Borch K., Ahren B., Ahlman H. et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann Surg 2005; 242:64—73.
4. Rindi G., Azzoni C., La Rosa S. et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 1999; 116: 532—542.
5. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения / под ред. В.А.Горбуновой, А.В.Егорова, А.В.Кочаткова. М., 2009. 196 с.
6. Gibril F., Schumann M., Pace A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger — Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 43—83.
7. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. Surg Oncol 2003; 12: 153—172.
8. Tomassetti P., Migliori M., Caletti G.C. et al. Treatment of type I gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med 2000; 343: 551—554.
9. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластографии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, ТХVIII, №4. С. 43—52.