

# Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай)

А. Г. Вологжанина, И. В. Петухова

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** гастринома, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности клиники, ингибиторы протонной помпы

Современная гастроэнтерология проявляет все больший интерес к проблеме изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гетерогенной группы новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами, составляющих 20% всех новообразований ЖКТ [1, 6]. Такая тенденция связана сразу с несколькими факторами. Прежде всего, интерес к этой патологии определяется ростом ее заболеваемости. Так, до 1990 г. НЭО считались редкими заболеваниями, в 1990–2000 гг. заболеваемость НЭО составила 1 случай на 100 000 населения, а в 2000–2010 гг. и после 2010 г. — 5,25 и 8 случаев на 100 000 населения соответственно. Что именно послужило причиной увеличения заболеваемости — неизвестно. Обсуждается роль изменения рациона питания, условий окружающей среды, использования современных лекарственных препаратов, например ингибиторов протонной помпы (ИПП), усовершенствование методов диагностики. Так, следующий фактор растущего интереса к НЭО, позволяющий своевременно их диагностировать и лечить, — это появление высокочувствительных лабораторных и инструментальных методик и технологий, внедрение в клиническую практику современных гормональных исследований, методов морфологической (иммуногистохимия) и инструментальной диагностики (эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радиоизотопные исследования) [2, 8–10]. Однако, несмотря на данный прогресс в диагностике НЭО, известно, что правильный диагноз устанавливается больному в среднем через 5–7 лет от момента возникновения первых симптомов [4]. Поэтому, казалось бы, безусловно, онкологическая проблема должна быть хорошо известна терапевтам и гастроэнтерологам поликлинического звена, которым

необходимо уметь заподозрить данные заболевания еще при первом контакте с больным.

В данной статье обсуждается клинический случай гастриномы — гастринпродуцирующей НЭО, которая обычно локализуется в двенадцатиперстной кишке (ДПК) или поджелудочной железе (ПЖ) и обуславливает развитие синдрома, получившего название синдром Золлингера — Эллисона (СЗЭ) по имени авторов, описавших его в 1955 г.

Все НЭО можно разделить на 2 большие группы: функционирующие опухоли и новообразования без функциональной активности [5]. Нефункционирующие НЭО чаще всего синтезируют хромогранин А, нейроспецифическую энолазу, панкреатический полипептид, кальцитонин, нейротензин, а также и другие пептиды. Как правило, не проявляются клиническими симптомами, в связи с чем и называются не функционирующими опухолями. Термин «не функционирующие» считается условным, так как отсутствие эндокринных симптомов объясняется тем, что клетки таких опухолей могут продуцировать гормон низкой активности или функционально инертный, вырабатывать его в недостаточном количестве для клинической манифестации; или обусловлено нарушением механизма реализации действия гормонов. Это явилось основанием называть такие опухоли «немыми», «функционирующими несиндромальными» [3, 5].

Гастриннома относится к функционирующим НЭО, которые встречаются значительно чаще не функционирующих. К таким опухолям также относится инсулинома, реже — так называемые редкие опухоли [5]. Для каждой из этих опухолей характерен определенный клинический синдром, возникающий в ответ на эктопическую гиперпродукцию гормонов.

СЗЭ характеризуется гиперсекрецией соляной кислоты, проявляющейся резистентным язвенным поражением верхних отделов ЖКТ, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

и секреторной диареей [1, 6]. Также гастринома может быть проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (или синдром Вермера), в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез.

Спорадические гастриномы выявляются с частотой 0,5–2 случая на 1 млн населения в год чаще у мужчин в возрасте 48–55 лет. Следует отметить, что злокачественный потенциал имеет место более чем у 30% опухолей [5]. Ранее спорадические гастриномы с локализацией в ДПК выявлялись не более чем в 20% случаев. Но, по данным последних исследований, при спорадическом варианте дуоденальные гастриномы встречаются в 50–88%, а в рамках множественной эндокринной неоплазии I типа — в 70–100. Гастриномы панкреатической локализации могут выявляться в любой части ПЖ, а дуоденальные опухоли чаще находятся в начальной части ДПК, включая луковицу [5]. Выделяют так называемый треугольник гастриномы — интраоперационно чаще всего эти опухоли выявляют в верхненаружном квадранте (ДПК и головка ПЖ).

В более редких случаях гастриномы выявляются в брюшной полости вне ПЖ и ДПК: в желудке, печени, желчных путях, яичниках (5–15%); внеабдоминально: в сердце, при мелкоклеточном раке легкого [5].

Алгоритм выбора лечения НЭО, в том числе и гастриномы, зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на следующие классификации: по ВОЗ, системы TNM, ENETS. Эти классификации имеют прогностическую значимость для НЭО. Так, гастриномы градации G1–G2, как правило, имеют размеры более 1 см и характеризуются местной инвазией и регионарными лимфатическими метастазами. Наиболее важный прогностический фактор — метастазы в печень. Без печеночных метастазов 10-летняя выживаемость составляет 90–100%, с метастазами — 10–20%. Известно, что при гастриномах ПЖ печеночные метастазы встречаются чаще, чем при дуоденальной локализации. При этом если гастринома менее 1 см в диаметре, метастазы в печень наблюдаются в 4%, при диаметре опухоли от 1 до 2,9 см — в 28%, от 3 см и выше — в 61%. Отрицательными прогностическими предикторами также являются неадекватный контроль кислотности, метастазы в регионарные лимфатические узлы, женский пол, отсутствие MEN1, значительно повышенный уровень гастрина натощак, гастринома ПЖ и другие [5].

Клиническими проявлениями СЗЭ, как правило, являются диарея, стойкая боль в животе, изжога, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота и рвота, снижение массы тела. Нередко таким пациентам устанавливают диагнозы тяжелого эзофагита (III–IV степень тяжести по Савари — Миллеру) или трудно рубцующейся и непрерывно-рецидивирующей язвенной болезни ДПК [1, 5, 6]. Маловероятно наличие СЗЭ при язвах желудка: такие язвы наблюдаются менее чем у 5% больных с гастриномами. В последние годы в связи с широким применением ИПП отмечается стертость

клинических проявлений СЗЭ, что затрудняет своевременность диагностики гастриномы.

Одним из базовых методов диагностики гастриномы является определение уровня гастрина крови на фоне отмены ИПП не менее чем за 7 дней для исключения ложноположительных результатов исследования. При этом в крови у больных обнаруживаются избыточные количества гастрина G-17 (в 80%) или G-34 (в 20%). Диагностическим значимым для СЗЭ считается уровень гастрина более 250 пг/мл, безусловным — более 1000 г/мл. При повышении уровня гастрина в крови необходимо проведение точной рН-метрии пищевода и желудка. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний, рН не превышает 1, чаще варьирует в диапазоне от 0,2 до 0,5. Достаточно характерно большое количество кислых рефлюксов в пищевод. Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи [4]. В случае если рН желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить [7].

Для выявления локализации гастриномы и ее метастазов используют следующие методы: УЗИ органов брюшной полости, в том числе эндоскопическое и интраоперационное УЗИ; КТ и МРТ; сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов, селективную абдоминальную ангиографию, позитронно-эмиссионную томографию. Однако, даже используя все самые современные визуализирующие методы диагностики, далеко не всегда удается локализовать первичную опухоль.

При подозрении на множественную эндокринную неоплазию I типа необходимо исследование уровня СgA, также возможно применение молекулярно-генетических исследований.

Радикальным способом лечения гастриномы является оперативное вмешательство, которое, однако, можно выполнить лишь у 25% больных. В качестве консервативного лечения применяют ИПП в повышенных дозах, препараты соматостатина, интерферон  $\alpha$ .

В представленном клиническом случае мы имеем дело с поздней диагностикой множественной гастриномы у пациентки с непрерывно-рецидивирующими симптомами кислотозависимого заболевания.

Пациентка Н., 48 лет (08.06.1969) обратилась в гастроцентр г. Перми с жалобами на утреннюю рвоту желудочным содержимым слизистого характера с интенсивным кислым вкусом и запахом без примеси крови, объемом до 1,5 литров; жидкий стул желтого цвета без патологических примесей 2–3 раза в сутки, ежедневную изжогу, вздутие живота, усугубляющиеся при отмене омепразола.

Из анамнеза известно, что в мае 2013 г. впервые без видимых причин появились острые интенсивные «кинжальные» боли в животе, что заставило пациентку обратиться за экстренной медицинской помощью. Диагностирована язвенная болезнь ДПК (две «зеркальные язвы» луковицы ДПК), осложненная перфорацией язвы передней стенки луковицы ДПК с распространенным перитонитом. Проведено оперативное лечение: ушивание перфоративной язвы, санация и дренирование брюшной полости. Болевой

синдром купирован, однако уже в послеоперационном периоде пациентка стала отмечать появление рвоты резко кислым желудочным содержимым по утрам, до 1,5 литров в объеме, изжогу, жидкий стул желтого цвета без патологических примесей до 2–3 раз в сутки. Симптомы успешно контролировались приемом ИПП и рецидивировали при их отмене. По данным фиброгастроуденоскопии в 2014–2017 гг. неоднократно выявлялись эрозии пищевода, желудка и луковицы ДПК. В 2017 г. по данным МРТ органов брюшной полости обнаружены образования правой доли печени с неровными контурами до 3,0 и 5,0 см в диаметре (предположительно гемангиомы), киста правой доли печени, билиарный сладж, перегибы желчного пузыря, признаки хронического панкреатита. Онкомаркеры: РЭА, СА 242, СА 199 д89 — в пределах нормы.

При опросе пациентки выявлен наследственный фактор риска язвенной болезни (язвенная болезнь у отца).

При обращении в гастроцентр была заподозрена гастринома, в целях исключения которой проведено исследование уровня гастрина и пепсиногена 1 в крови. Выявлен резко повышенный уровень гастрина: 6629 пг/мл (референсные значения 13–115 пг/мл) при умеренно увеличенном уровне пепсиногена 1: 169,5 мкг/мл (норма 30–130 мкг/мл). К сожалению, запланированную суточную рН-метрию пищевода и желудка выполнить не удалось в связи с анатомическими особенностями строения носовых ходов. По данным ФГДС обнаружены эрозии, гиперемия, отек слизистой оболочки пищевода в его нижней трети, недостаточность кардии, макроскопическая картина гастрита, рубцовая деформация луковицы ДПК, отек, гиперемия слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела ДПК с единичными эрозиями и фолликулами. Учитывая наличие у пациентки клинического синдрома ацидизма, непрерывно рецидивирующие эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ, выраженную гипергастринемию и невозможность ухода от терапии ИПП, верифицирован СЗЭ.

В рамках поиска гастринпродуцирующей НЭО ЖКТ выполнено эндоскопическое УЗИ, где выявлено очаговое образование ворот печени. Для

дообследования пациентка направлена в Пермский краевой онкологический диспансер, где с помощью КТ (с контрастированием) обнаружен интенсивно гипervasкуляризированный подкапсульный узел по задненижнему контуру ПЖ на границе тела и хвоста размерами до 14,0 мм в диаметре; аналогичные узелки выявлены в стенке ДПК и 3 узла в проекции мезоколон размерами от 6,0 до 15,0 мм в диаметре, а также гипervasкуляризированные узелки в брыжейке тонкой кишки.

Проведено оперативное лечение: резецирована стенка ДПК, произведена энуклеация образования ПЖ, лимфаденэктомия, удаление узла S4a правой доли печени. При гистологическом исследовании выявлена злокачественная нейроэндокринная опухоль G2 тела ПЖ, G2 двенадцатиперстной кишки с метастазами в подпривратниковые ретроуденальные лимфатические узлы, лимфоузлы брыжейки тонкой кишки и гепатоцеллюлярная аденома печени. Установлен диагноз: первично-множественная нейроэндокринная опухоль (гастринома?): 1. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки рmT2N1M0G2, IIIb стадии. 2. Нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы рT1N0M0G2, IA стадия.

Несмотря на проведенное оперативное лечение, у пациентки сохранялась клиника СЗЭ: рвота кислым содержимым, изжога, диарея при отсутствии болевого синдрома. Сохраняется умеренная гипергастринемия (659 пг/мл при норме 13–115 пг/мл). Пролонгируется терапия ИПП, что полностью контролирует симптомы.

Таким образом, неклассическая манифестация заболевания с отсутствием болевого синдрома, регулярный прием ИПП, хорошо контролирующей симптомы, отсутствие настороженности терапевтов и гастроэнтерологов поликлинического звена затруднили своевременность диагностики первично-множественной НЭО (гастриномы) ЖКТ. Что, возможно, привело к озлокачествлению опухоли и прогностически неблагоприятному исходу заболевания. Определение гастрина крови может быть эффективным скрининговым тестом у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в целях исключения гастриномы как одной из часто встречающихся НЭО ЖКТ.

#### Литература:

1. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей / Общероссийский союз общественных объединений, ассоциация онкологов России. — Москва, 2014.
2. Майстренко Н. А. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко, М. В. Лысанюк // Вестн. Рос. воен-мед. академ. — Прил. — 2014. — № 2. — С. 316–317.
3. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, И. М. Буриев, З. А. Абдулкеримов [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 4–9.
4. Синдром Золлингера — Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Д. Т. Дичева // РЖГК. — 2014. — № 4. — С. 57–69.
5. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / R. T. Jensen, G. Cadiot, M. L. Brandi [et al.] //

Neuroendocrinology. — 2012. — Vol. 95. — P. 98–119 [перевод: Д. Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. — 2012. — № 3. — С. 8–40].

6. Циммерман Я. С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 7–13.
7. Янкин Я. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта / Я. В. Янкин // Практическая онкология. — 2005. — № 6 (4). — С. 227–233.

УДК 616-035.9

**RU Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай)**

**Л. Г. Вологжанина, И. В. Петухова**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** гастринома, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности клиники, ингибиторы протонной помпы

Гастриннома — редкая нейроэндокринная опухоль с частыми случаями позднего обнаружения. Представлен клинический случай поздней диагностики гастриномы, осложненной метастазами, с сохранением симптоматики после оперативного лечения, купирующейся с помощью ингибиторов протонной помпы.

**EN The problems of delayed diagnostics of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas (clinical case)**

**L. G. Vologzhanina, I. V. Petukhova**

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

**Key words:** gastrinoma, diagnostics, differential diagnostics, clinical features, proton pump inhibitors

Gastrinoma is a rare neuroendocrine tumor, with frequent cases of late detection. A clinical case of late diagnostics of gastrinoma complicated by metastases is presented, with symptomatology remaining after surgical treatment, which is stopped with the help of proton pump inhibitors.

8. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers / D. O'Toolea, A. Grossman, D. Gross [et al.] // Neuroendocrinology. — 2009. — Vol. 2. — P. 194–202.
9. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report / G. Rindi, C. Bordi, S. La Rosa [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2011. — Vol. 43. — P. 356–360.
10. Rockall A. G. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US) / A. G. Rockall, R. H. Reznek // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 1. — P. 43–68.

УДК 616-035.91

**UA Проблеми несвоечасної діагностики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози (клінічний випадок)**

**Л. Г. Вологжаніна, І. В. Петухова**

Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

**Ключові слова:** гастринома, діагностика, диференціальна діагностика, особливості клініки, інгібітори протонної помпи

Гастриннома — рідкісна нейроендокринна пухлина, з частими випадками пізнього виявлення. Наведено клінічний випадок пізньої діагностики гастриноми, ускладненої метастазами, зі збереженням симптоматики після оперативного лікування, що купірується за допомогою інгібіторів протонної помпи.