

УДК 616-006.86

## К ВОПРОСУ О СЛОЖНОСТЯХ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РЕДКИМИ ОПУХОЛЯМИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ПРИРОДЫ

Мовчан К.Н., Хижа В.В., Артюшин Б.С., Чернов К.Е., Алексеев П.С.,  
Бакаев Д.Ю., Тарасов А.Д.

*Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Санкт-Петербург,  
e-mail: apink1@yandex.ru*

Среди 305 больных с Ес-клеточными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) карциноиды (Крц) поджелудочной железы (ПЖ) выявлены у 21 (6,8%) пациента. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей (НЭО) данной локализации представляют определенные трудности. На примере одного из клинических наблюдений продемонстрированы трудности верификации Крц ПЖ, несовершенство организации мероприятий при оказании медицинской помощи даже в условиях специализированных учреждений. Показано, что лабораторно-инструментальные методы исследования при диагностике Крц ПЖ применяются в формате самых общих принципов обследования пациентов с заболеваниями органов брюшной полости. Выбор средств послеоперационной терапии при карциноидах ПЖ осуществляется без учета специфики клинических проявлений, данных специальных морфологических исследований и прогноза течения Ес-клеточных новообразований. С учетом полученных данных и сведений отечественных и зарубежных источников литературы обсуждены возможные пути (организационные и технологические) улучшения качества оказания медицинской помощи при Крц ПЖ.

**Ключевые слова:** карциноиды, поджелудочная железа

**Введение.** Поиск ответов на вопросы, связанных с оказанием медицинской помощи больным с нейроэндокринной патологией, продолжает оставаться одной из актуальных задач хирургической эндокринологии. Среди нейроэндокринных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Крц встречаются в 55% наблюдений, выявляясь в 2-4 случаях на 100 000 тыс. населения [4, 6]. В большинстве наблюдений Ес-клеточные опухоли ЖКТ локализуются в тонкой (25%), прямой (14%) кишках, а так же в червеобразном отростке (12%) [9]. В структуре серотонинпродуцирующих новообразований карциноиды поджелудочной железы (Крц ПЖ) составляют менее 1% наблюдений [3]. Диагностика Крц ПЖ представляет особые трудности. В источниках зарубежной литературы в период с 1966 по 1995 год представлены данные всего о 29 случаях серотонинпродуцирующих опухолей ПЖ, а в мире, согласно ста-

тистическим данным, опубликованы сведения о 150 наблюдениях новообразований этого вида [1, 2, 3]. Несмотря на разработку и внедрение в практику современных специальных методик, при верификации Крц ПЖ отмечаются определенные трудности [7]. Прежде всего это происходит из-за отсутствия специфических клинических проявлений так называемого «карциноидного» синдрома, недостаточной информированности врачей о нем, редкости использования и неоднозначной трактовки данных лабораторно-инструментальных методов обследования больных карциноидными опухолями [4, 5, 9, 10].

Верификация нейроэндокринных опухолей (НЭО) сопряжена с необходимостью выполнения хирургического вмешательства [8]. Однако при окончательной диагностике Крц ПЖ в 76% случаев уже выявляются признаки метастазирования опухолей.

В этой связи 5-летний показатель выживаемости больных Крц ПЖ в целом составляет не более 34% [4], что несколько выше, чем при аденокарциноме ПЖ, при которой показатель 5-летней выживаемости пациентов не превышает 5%. Проведение специфической патогенетической терапии несколько увеличивает сроки продолжительности жизни больных при иноперабельных Крц ПЖ, однако не предотвращает случаи летальных исходов [10].

В алгоритме оказания медицинской помощи больным Крц ПЖ одним из ключевых звеньев является выполнение морфологического исследования с применением иммуногистохимических методик [1]. Однако биопсия ПЖ до операции в настоящее время, даже при использовании современных малоинвазивных технологий, не всегда оказывается возможной.

Небольшое число публикаций, посвященных случаям Крц ПЖ, побуждает к целенаправленному анализу данных о причинах затруднительной верификации данного вида НЭО и результатах лечения пациентов с этой патологией.

#### **Материалы и методы исследования**

Проанализированы данные о 305 пациентах с серотонинпродуцирующими опухолями ЖКТ, проходивших обследование и лечение в период с 1954 по 2010 г. в ряде лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Санкт-Петербурга. Среди них Крц ПЖ выявлены в 21 случае. Результаты обследования и лечения больных оценивали клинически как непосредственно, так и в отдаленном периоде наблюдения за пациентами. На примере одного из клинических наблюдений проанализированы трудности верификации случаев Крц ПЖ и оказания медицинской помощи таким больным даже в условиях специализированных медицинских учреждений.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Среди наблюдаемых пациентов с серотонинпродуцирующими новообразова-

ниями ЖКТ случаи карциноидных опухолей поджелудочной железы составили 6,8%. Небольшое число клинических наблюдений Крц ПЖ обуславливает необходимость проведения детальной оценки каждого подобно случая для повышения оценки качества оказываемой медицинской помощи. В качестве примера сложности интерпретации клинических данных и результатов специальных исследований при верификации Крц ПЖ, а также трудности выбора оптимальной тактики лечения больных данным заболеванием приводим следующее клиническое наблюдение.

*Больная Г.*, жительница Санкт-Петербурга с 8 лет (1993 г.) находилась под наблюдением невропатолога в связи с эпизодами головокружения, головных болей в утренние часы, неоднократными обморочными состояниями. При эхо-электроэнцефалографии (Эхо-ЭЭГ) выявлены признаки внутричерепной гипертензии. Наблюдалась и лечилась с диагнозом «Вегетососудистая дистония с преобладанием вагоинсулярной системы. Синкопальные состояния (ортостатические коллапсы)». В течение 5 лет пациентке оказание медицинской помощи проводилось под наблюдением терапевта поликлиники по месту жительства.

С 13 лет больную стали беспокоить периодические боли в животе (без четкой локализации), учащенный жидкий стул, что педиатрами, наблюдающими больную, связывалось с гастродуоденитом, рефлюкс-эзофагитом, астено-невротическим синдромом. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) живота выявлено новообразование ПЖ размерами 3×3 см. В этом же возрасте пациентка по неотложным показаниям госпитализирована в одну из детских городских больниц Санкт-Петербурга с подозрением на острый аппендицит. В ходе обследования хирургическая патология органов брюшной полости не выявлена. Однако при УЗ-исследовании в брюшной полости подтверждено наличие образования с четкими контурами в области хвоста ПЖ эхогенностью выше печени. Заподозрена

инсулинома ПЖ. При компьютерно-томографическом (КТ) исследовании органов брюшной полости, в том числе и ПЖ, признаков объёмных образований не отмечено. Выявлены структурные изменения в ПЖ в виде повышения ее плотности в области хвоста, сглаженности контуров органа. Для уточнения характера структурных изменений в ПЖ и исключения нейроэндокринной опухоли (инсуломы) выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография. Установлено, что в проекции тела

ПЖ располагается округлое тонкостенное образование диаметром 35 мм, связанное с панкреатическим протоком (рис. 1). Предположено, что у больной имеет место киста тела ПЖ. При ангиографии выявлено, что ПЖ кровоснабжается нормально, контуры железы ровные. В области ворот селезенки в паренхиматозной фазе при ангиографии определяется бессосудистое округлое образование с четкими контурами. На основании результатов проведенных исследований больной выставлен диагноз «Киста ПЖ».



*Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма больной Г. (1998 г.). Новообразование поджелудочной железы*

Учитывая неоднозначные результаты инструментальных исследований, отсутствие нарушения экстра- и инкреторной секреторной функции ПЖ, выполнение хирургического вмешательства признано нецелесообразным. Проведен курс лечения ронколейкином. Продолжено динамическое наблюдение педиатра. Больная неоднократно госпитализировалась для стационарного обследования в специализированные детские стационары Санкт-Петербурга, где при проведении лабораторно-инструментальных методов констатировалось, что про-

грессирования процесса в поджелудочной железе не отмечается (рис. 2).

Больной назначались препараты, улучшающие мозговое кровообращение (ноотропил, пирацетам, пикамилон). Однако пациентке периодически продолжали беспокоить тошнота после употребления в пищу жареной пищи, приступы нарушения сознания с сердцебиением. По поводу этих расстройств неоднократно в 15-летнем возрасте больную осматривали невропатологи и ей проводились курсы консервативного лечения. На фоне такой терапии в течение

нескольких лет потери сознания не отмечалось, однако сохранялись периодические головные боли и головокружение. При контрольных УЗИ органов брюшной полости

новообразования в поджелудочной железе не обнаруживали. Целенаправленное динамическое наблюдение за пациенткой прекратилось.



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма больной Г. (1999 г.). Новообразование поджелудочной железы (контрольное исследование)

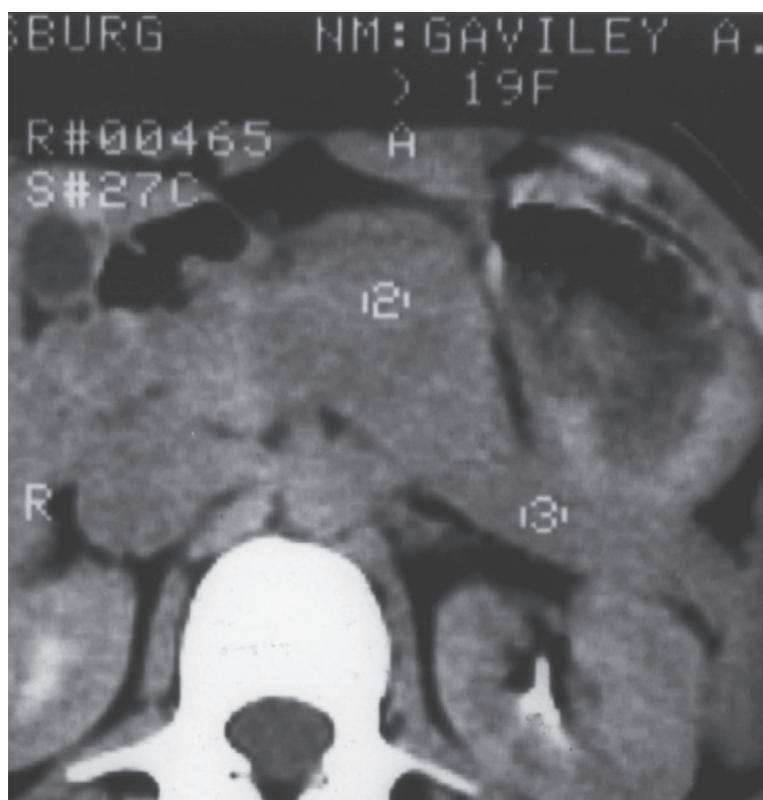
В 17-летнем возрасте больная осмотрена эндокринологом. Учитывая эпизоды сердцебиений, головных болей и обморочных состояний, не исключалась патология щитовидной железы (ЩЖ), гипофиза и центральной нервной системы (эпилепсия). Для верификации этих заболеваний пациентке выполнены ЭЭГ, УЗИ щитовидной железы, радиоиммунные исследования крови, для оценки уровня тиреоидных гормонов ЩЖ, рентгенологическое исследование области турецкого седла. При ЭЭГ выявлены нарушения активности головного мозга со снижением функционального состояния коры в лобных долях. Очаговых и пароксизмальных изменений не отмечалось. При УЗИ щитовидной железы диагностирована киста ее левой доли. При контрольных КТ и МРТ в поджелудочной железе констатировано наличие опухоли (киста? аденома?)

размерами до 5,3 см. Учитывая отсутствие инфильтративного роста объемного процесса в ПЖ в течение нескольких лет наблюдения (за 2 года образование увеличилось на 2,3 см), предположено, что у больной имеет место доброкачественная опухоль ПЖ без признаков малигнизации и гормонопродукции. С целью исключения органического гиперинсулинизма целенаправленно проведена оценка уровня глюкозы крови. Установлено, что уровень сахара составил 3,8-6,4 ммоль/л. С учетом возраста пациентки (17 лет), а также неоднозначной интерпретации разными специалистами полученных данных признано целесообразным динамическое наблюдение хирурга и онколога. Больной осуществлялись консервативные мероприятия по поводу опухоли тела ПЖ с кистозным компонентом без гормональной активности, хронического гастродуодени-

та, синдрома вегетососудистой дистонии смешанного генеза, нарушения менструального цикла (месячные с 12,5 лет, нерегулярные до 16,5 лет), синкопальных состояний (ортостатические).

В течение двух лет динамического наблюдения за больной (с 17 до 19 лет) клинического ухудшения самочувствия не отмечалось. По данным контрольных МРТ и КТ-исследований, установлено, что имеющееся новообразование тела ПЖ сохраняло практически прежние размеры (5,4×4,2 см) (рис. 3).

В ходе контрольных исследований содержания гормонов гипофиза и щитовидной железы, а также при УЗИ ЩЖ патологии не выявлено. Показатели тиреотропного гормона, антител к тиреотропному гормону, Т4, пролактина при проведении радиоиммунных методов были в пределах нормы. В результате обследования пациентки данных о нарушении со стороны эндокринных органов и злокачественной природе новообразования ПЖ не выявлено. От хирургического вмешательства по поводу новообразования ПЖ решено воздержаться.



*Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма ПЖ больной Г. Новообразование ПЖ размерами 5,4×4,2 см (2004 г.)*

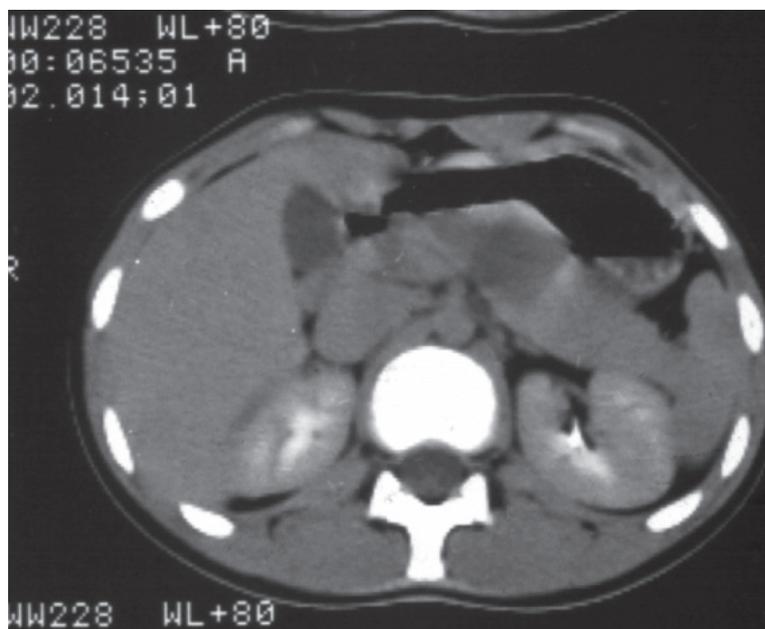
Осмотры пациентки проводились специалистами через каждые 6 месяцев.

В 21-летнем возрасте состояние больной ухудшилось. Стали беспокоить интенсивные боли в животе, участились эпизоды головокружения, отмечались моменты нарушения сознания. В 22 года пациентка проконсульти-

рована в специализированной клинике Москвы. Подтвержден диагноз новообразования ПЖ (рис. 4). Предложена операция. Выполнена субтотальная резекция ПЖ с новообразованием размерами 10×12×10 см, располагающимся в теле и хвосте ПЖ. При гистологическом исследовании препарата

(12.10.07 г.) – карциноид ПЖ. Диагноз подтвержден результатами морфологического (иммуногистохимического) исследования. По гистологическому строению и фенотипу

клеток новообразование представляло собой кистозную солидно-псевдо-папиллярную опухоль ПЖ с неопределённым потенциалом злокачественности.



*Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма ПЖ больной Г. Новообразование ПЖ размерами 10×12 см (2007 г.)*

Химиотерапия не проводилась. Соблюдая диету и режим питания, больная наблюдалась эндокринологом с регулярным контролем уровня гормонов крови.

Через 2 месяца после выполненной операции с интенсивными болями в животе по экстренным показаниям пациентка госпитализирована в один из стационаров Санкт-Петербурга. По данным УЗИ и КТ, в брюшной полости обнаружено скопление жидкости в сальниковой сумке с толстыми неровными стенками и секвестрами. По настоянию пациентки лечение продолжено в стационаре Москвы, где ранее ей проводилось хирургическое вмешательство. При обследовании диагностирована киста ПЖ. Выполнено ее дренирование. В послеоперационном периоде сформировался панкреатический свищ (рис. 5), который

удалось устранить, используя антисекреторную терапию.

Через 3 месяца после операции у больной появились признаки экскреторной недостаточности ПЖ, в связи с чем пациентка получала заместительную терапию ферментными препаратами, соблюдала режим питания, длительно находилась на диете, наблюдалась у гастроэнтеролога и эндокринолога, которые оценивали возможность и эффективность контроля уровня гликемии. Клинических признаков сахарного диабета не отмечалось.

В последующем, в течение года признаки секреторной недостаточности ПЖ у больной усилились. Стали беспокоить периодические боли и вздутие в животе, участились поносы. От предложенной госпитализации и обследования (для решения

вопросов о выборе режимов приема ферментных препаратов и их дозы) пациентка отказалась. В течение 6 месяцев за медицинской помощью не обращалась.

Через год после операции в связи с необходимостью очередного переосвидетельствования по линии медико-социальной

экспертизы (МСЭ) осмотрена участковым терапевтом. Симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ сохранялись. Назначен прием креона по 1 (0,15 г) капсуле 3 раза в день. После прохождения МСЭ признана инвалидом первой группы.



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма ПЖ больной Г. Поджелудочная железа после хирургического вмешательства (2007 г.)

В течение 2009 года за медицинской помощью не обращалась. Однако в марте 2009 г. (через 1,5 года после операции) осмотрена невропатологом по поводу эпизодов головокружения с потерей сознания. Выявление у больной симптомов, напоминающих проявления заболевания до операции, вероятно, свидетельствует о сохранении у больной нейроэндокринной патологии, генез которой до конца не ясен.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ – относительно редкая патология. Проблемы, обусловленные трудностью интерпретации полученных данных, а также затруднения в

выборе тактики лечения больных Крц ПЖ у специалистов общего профиля, к которым обращалась пациентка, понятны. Необходимым опытом лечения больных с данной патологией обладают в основном специалисты немногочисленных отделений хирургической эндокринологии. Неудивителен поэтому факт необоснованно длительного обследования больных Крц ПЖ.

На примере представленного клинического наблюдения можно полагать и о ряде упущений в организации медицинской помощи пациентке. Дефектом тактики можно считать факт наблюдения пациентки в те-

чение многих лет по поводу несомненного новообразования ПЖ при его очевидном увеличении в размерах (с 5 до 12 см). За время наблюдения медицинскими работниками не было предпринято активных действий, направленных на установление природы и характера данной опухоли и не осуществлены попытки устранения патологического процесса в поджелудочной железе. При оказании медицинской помощи пациентке усматривается несоблюдение алгоритма диагностики нейроэндокринных опухолей ПЖ. В частности, больной не выполнялись нагрузочные пробы по оценке состояния углеводного обмена, радиоиммунные исследования серотонина, инсулина, про-инсулина, С-пептида, гастрина. Не проводилась селективная ангиография с исследованием этих гормонов на фоне стимуляции глюконатом кальция, также как не было попыток провести сцинтиграфию, позитронно-эмиссионную томографию – методов, являющихся обязательными в алгоритме верификации НЭО ПЖ. На этом фоне, опять же, не предпринимались меры окончательной диагностики верификации патологического процесса. Участниками лечебно-диагностического процесса изначально не были учтены особенности клинической картины карциноида ПЖ, характерные для патологии со стороны Ес-клеток, а именно наличие периодических болей в животе, сопровождающихся послаблениями стула. В то же время проявления гипогликемии в виде неоднократных (до 15 раз в день) обморочных состояний на фоне голода или вследствие карциноидных кризов обуславливали сложности однозначной интерпретации природы заболевания, специалистам трудно было исключить и подозрения на органический гиперинсулинизм.

Задержка с проведением хирургического лечения у пациентки, данные которой анализируются в настоящей публикации, на ранних этапах развития карциноида ПЖ привела к прогрессирующему росту образования, нарастающему патологическому

воздействию на организм биологически-активных веществ (в частности, серотонина). Недооценка ресурсов региональной системы здравоохранения и отсутствие информации о возможностях медицинских учреждений Санкт-Петербурга в отношении лечения больных с подобной патологией ПЖ обусловили тот факт, что пациентка была вынуждена самостоятельно обратиться за помощью в медицинское учреждение другого города.

Очевидно, что более раннее выполнение хирургического вмешательства больной Г. при выявлении роста образования ПЖ могло бы сопровождаться менее травматичной по объему операцией – дистальной резекцией ПЖ, которая в современных условиях может быть проведена и лапароскопически. При этом варианте хирургического вмешательства можно было бы минимизировать возможность развития послеоперационных осложнений после резекции ПЖ и отмечаемых в таких случаях нарушений экзо- и эндокринной функций ПЖ.

Анализ представленных сведений позволяет считать, что данные постоянного диспансерного наблюдения с проведением современных специальных исследований не давали веских оснований специалистам однозначно усомниться в доброкачественности верифицированного новообразования. Теоретически вопрос о проведении хирургического вмешательства мог быть поставлен уже в первые месяцы наблюдения за больной. Однако, очевидно, что выполнение тяжелой операции пациентке в детском возрасте несомненно было бы сопряжено с высокой степенью развития опасных осложнений. В частности, такая операция у ребенка могла бы привести к тяжелому диабету с непредсказуемым прогнозом.

Из материалов представленного наблюдения следует, что вопросы своевременности диагностики и лечения больных Крц ПЖ оказываются неоднозначными и продолжают во многом оставаться без ответов.

В целом, по мнению ведущих экспертов, качество оказания медицинской помо-

пациентки Г. нельзя признать надлежащим прежде всего из-за несвоевременного определения показаний к хирургическому лечению пациентки, у которой увеличение новообразования ПЖ в размерах не вызывало сомнений. При экспертизе качества медицинской помощи в данном случае очевиден перерасход ресурсов здравоохранения. Неоднократные осмотры специалистами, рекомендации и направления пациентки на обследование в разные медицинские учреждения привели к тому, что в отношении больной никто так и не принял окончательного решения, ссылаясь на мнения друг друга и неполноту обследования. Хирургическое лечение проведено несвоевременно и в стационаре другого города.

### Заключение

Судьба больных с нейроэндокринной патологией ПЖ зависит от грамотных и последовательных действий специалистов, участвующих в лечебно-диагностическом процессе. Проводя детальный анализ обследования и лечения пациентов в каждом конкретном клиническом наблюдении, можно своевременно распознавать карциноидную опухоль поджелудочной железы и, тем самым, снизить затраты на лечение этой сложной и неоднозначной категории больных. Лечебно-диагностические мероприятия обязаны проводить непосредственно лечащие врачи. Однако контроль за качеством медицинской помощи должны осуществлять и другие специалисты, в том числе и организаторы здравоохранения, ответственные за контроль качества медицинской помощи в медицинских учреждениях. Надлежащий контроль за соблюдением алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с нейроэндокринными новообразованиями

ПЖ позволяет улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

### Список литературы

1. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, №4. – С. 196.
2. Maurer C.A. Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features // Eur. J. Cancer. – 1996. – Vol. 32A, №7. – P. 1109–1116.
3. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A 5 – Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 4. – P. 934–959.
4. Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P. 813–829.
5. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, №1. – P. 61–72.
6. Parikh A. A., Fornage B., Curley A. Radiofrequency Ablation of Carcinoid and Sarcoma Liver Metastases // Radiofrequency Ablation for Cancer – Chap.7, New York, 2004. – P. 107–111 .
7. Sippel R.S., Chen H. Carcinoid tumors // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2006. – Vol. 15, №3. – P. 463–478.
8. Soga J. Carcinoids of the pancreas // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – P. 1180–1187.
9. Van Gompel J.J., Sippel R.S., Warner T.F. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome // World J. Surg. – 2004. – Vol. 28. – P. 387–392.
10. Warner R., Rauben C. Carcinoid tumor: A guide to diagnosis and treatment. – CA, Glendale: S.E.A. – 2005. – P. 21–24.

### Рецензенты:

Зиновьев Е.В., д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии и военно-полевой хирургии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия»;

Белов Д.Ю., к.м.н., зав. отделом стандартизации в здравоохранении Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр».

**IN REGARDS WITH FIDELITY DIFFICULTIES MEDICAL  
ASSISTANCE QUALITY IN CASE OF RARE TYPES  
OF NEUROENDOCRINAL TUMOURS**

**Movchan K.N., Khizha V.V., Chernov K.E., Artyshin B.S., Alekseev P.S.,  
Bokaev D.Y., Tarasov A.D.**

*St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Chair surgery named  
of N.D. Monastyrskiy, St.-Petersburg, e-mail: apinkl@yandex.ru*

Amongst 305 patients with EC-cellular morbid growth of gastrointestinal tract, 21 (6,8%) have been diagnosed with pancreas carcinoids. There are certain difficulties, associated with diagnostics and treatment of neuroendocrinal oncomas in this focalization. One of the clinical observations exemplifies difficulties of verification pancreas carcinoids and deficiencies of medical assistance arrangements, even when conducted by specialised medical services. It is demonstrated that laboratory equipment-aided examination methods in the pancreas carcinoids diagnostics are applied in a format of general examination concepts, same as used for abdominal cavity illnesses. Pancreas carcinoid post-operational therapy selection is made without taking into account specificity of clinical presentations of illness, relevant morphological research data or EC-cellular morbid growth dynamics prognosis. By use of data, obtained from domestic and international publications sources, possible ways of improvement of medical assistance quality in cases of pancreas carcinoids are being given consideration in regards with both the organisational and technical aspects (of this problem).

**Keywords: carcinoids, pancreas**