

Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка

А.Н. Тазабиев¹, Т.Л. Лапина¹, Е.Ю. Юрьева², Н.Н. Напалкова², А.С. Тертычный³,
З.А. Лемешко¹, А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета, Москва, Российская Федерация

Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53-year old patient

A.N. Tazabiyev¹, T.L. Lapina¹, Ye.Yu. Yuryeva², N.N. Napalkova², A.S. Tertychny³,
Z.A. Lemeshko¹, A.S. Trukhmanov¹, A.A. Sheptulin¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University, Moscow, the Russian Federation.

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Moscow, the Russian Federation.

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, medical faculty, Strukov chair of pathological anatomy, Moscow, the Russian Federation

Для цитирования: Тазабиев А.Н., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2018; 28(1):94-98
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98

For citation: Tazabiyev A.N., Lapina T.L., Yuryeva Ye.Yu., Napalkova N.N., Tertychny A.S., Lemeshko Z.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53 years patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):94-98
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98

Пациент С. 53 лет поступил в отделение гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалоба-

ми на боль в левом подреберье без четкой связи с приемом пищи, усиливающуюся к вечеру, чувство переполнения в желудке, невозможность съесть обычный объем пищи, сухость кожи кистей рук и стоп, чувство онемения стоп, нарушение

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Lapina Tatiana L. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 15.07.2017 / Received: 15.07.2017

стула — чередование запоров до 2–3 дней и жидкого стула 1 раз в сутки.

Анамнез заболевания. В 2004 году масса тела пациента составлял 108 кг, *индекс массы тела* (ИМТ) — 39,5 кг/м². В связи с появлением полидипсии проведено обследование и установлен диагноз сахарного диабета 2 типа. Придерживался назначенной терапии метформином, и через 2 года масса тела уменьшилась на 15 кг. В 2008 г. при профилактическом осмотре выявлено трехкратное повышение уровня антител к тиреопероксидазе и установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита. Уже в 2010 г. данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) свидетельствовали о наличии в желудке остатков съеденной накануне пищи, однако причина этой эндоскопической находки не была объяснена пациенту и лечение назначено не было.

В 2013 г. в связи с усилением жалоб на чувство переполнения и распирания в эпигастрии, невозможность съесть обычный объем пищи, боль в левом подреберье, не связанную с приемом пищи, пациент стал подозревать у себя наличие новообразование и начал медицинское обследование. В 2014 г. выполнены компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, колоноскопия — патологических изменений не обнаружено. В 2015 г. при ЭГДС в верхней и средней трети желудка впервые выявлено 15 «полипов» диаметром до 0,7 см. В феврале 2016 г. выполнена эндоскопическая полипэктомия трех «полипов», при микроскопическом исследовании заподозрена «карциноидная опухоль». Пациент направлен в специализированное онкологическое учреждение для выполнения иммуногистохимического исследования и дальнейшего обследования. При иммуногистохимическом исследовании опухоль позитивна по экспрессии синаптофизина, хромогранина А, цитокератина (СК18), индекс пролиферации равен 3,5%. Произведено эндоскопическое удаление 12 карциноидов. При контрольной ЭГДС, выполненной через 4 недели, обнаружены поверхностные язвенные дефекты на месте удаленных карциноидов. В связи с выявленной гипергастринемией (790 пг/мл) пациент обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета для уточнения ее причин.

Анамнез жизни. Пациент имеет высшее образование, занимается коммерческой деятельностью. Курит в течение 27 лет по 1 пачке в день (ИК 27 пачко-лет), злоупотребление алкоголем отрицает. Из неупомянутых ранее заболеваний — псориаз с редкими высыпания на локтях и волосистой части головы. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены.

Данные объективного обследования при поступлении в Клинику. Общее состояние удов-

летворительное. Рост 178 см, масса тела 87 кг, ИМТ 27 кг/м². Кожный покров чистый, на момент осмотра псориазических высыпаний нет. При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 70 в минуту. АД 120 и 80 мм рт. ст. Кожный рубец после аппендэктомии. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. При оценке неврологического статуса выявлены признаки дистальной полинейропатии сенсорного характера в виде «высоких перчаток» и «гольф».

Симптомы, которые заставили пациента обратиться за медицинской помощью и обследованием (чувство переполнения и распирания в эпигастрии, невозможность съесть обычный объем пищи), неспецифичны. Диагностированный сахарный диабет и обнаружение при ЭГДС в желудке остатков съеденной накануне пищи при отсутствии стеноза этого органа, дает основание предполагать наличие у больного диабетического гастропареза. Сахарный диабет — самое частое заболевание, вызывающее гастропарез. Симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 11–18% пациентов с сахарным диабетом, как правило, они обусловлены отсроченным опорожнением желудка. Ассоциация гастропареза с сахарным диабетом 1 типа более выражена, но в связи с высокой частотой сахарного диабета 2 типа, в клинической практике именно у этой категории больных гастропарез диагностируется чаще [1].

У пациента длительный анамнез не только сахарного диабета, но и аутоиммунного тиреоидита, что было учтено при анализе истории болезни и формулировании предварительного диагноза. Пациент поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко после коагуляции и эндоскопического удаления множественных нейроэндокринных опухолей размером менее 10 мм, локализованных в теле желудка. При иммуногистохимическом исследовании нейроэндокринная природа этих опухолей доказана — опухоль позитивна по экспрессии хромогранина А и синаптофизина. Индекс пролиферации (Ki67), определяющий степень злокачественности (Grade, G), составил 3,5%, что соответствует G2. Таким образом, речь идет о нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа [2, 3].

Кроме того, у пациента выявлена существенная гипергастринемия. Разберем причину повышения сывороточного гастринина, а также служит ли это изменение первичным или вто-

ричным по отношению к нейроэндокринным опухолям желудка. Характерным фоновым заболеванием для формирования таких опухолей служит атрофический гастрит (с атрофией тела желудка) аутоиммунной или геликобактерной природы. В норме секреция гастрина находится под тормозным влиянием ионов водорода, при атрофии продукция ионов водорода снижается и развивается повышенная продукция гастрина. Избыток гастрина стимулирует энтерохромаффиноподобные клетки слизистой оболочки желудка, из которых и развивается нейроэндокринная опухоль. Важным с точки зрения трактовки данной ситуации служит наличие у больного аутоиммунного тиреоидита, который часто сочетается именно с аутоиммунным гастритом [2, 4].

Таким образом, сформулирован предварительный диагноз: Аутоиммунный (?) гастрит. Состояние после удаления и коагуляции множественных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа. Аутоиммунный тиреоидит. Сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации.

Лабораторные и инструментальные методы обследования были направлены на уточнение диагноза, определение дальнейшей тактики ведения и прогноза.

В общем анализе крови Нб 146 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 41,7%; обращает на себя внимание цветовой показатель — 1,02 и объем эритроцита — 99,2 фл; лейкоциты — $3,6 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе кала бензидиновая проба отрицательная.

Витамин В₁₂ снижен до 40 пг/мл (норма 191–663). Выявлен диагностический титр антител к париетальным клеткам — 51,9 МЕ/мл (норма 0–10).

Уровень пепсиногена I снижен до 5,9 мкг/л (норма 30–150), пепсиноген II составил 17,2 мкг/л (3–15), соотношение пепсиноген I к пепсиногену II — 0,3 (3–20), что говорит об атрофии слизистой оболочки тела желудка. Уровень базального гастрина-17 сохранен — 45,3 пмоль/л (N<7); таким образом, серологического маркера атрофии антрального отдела нет. Антитела к *H. pylori* 8,2 Ед (<30 — результат отрицательный, ≥30 — положительный).

Для исключения сахарного диабета 1 типа, который часто сочетается с аутоиммунным гастритом [5], выполнен анализ на антитела к глютаматдекарбоксилазе, которые оказались в пределах нормальных значений (0,6 МЕ/мл).

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки увеличения и диффузных изменений ткани печени по типу стеатоза, диффузных изменений ткани поджелудочной железы, деформации

желчного пузыря, небольшого осадка в желчном пузыре. Важно отметить, что натошак в желудке определялся жидкое и плотное содержимое. При приеме 250 мл воды заполнение желудка равномерное, перистальтика средней глубины. Через 10 минут после приема жидкости в полости желудка сохранялось практически прежнее количество содержимого с плотным компонентом. Стенки желудка толщиной до 4,8–5 мм, кроме участка в области тела, где толщина стенок до 6,7 мм на протяжении до 2 см. Периодически наблюдаются забросы содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок до его угла. Через 30 минут в желудке сохраняется более половины принятой жидкости. Сделано заключение о нарушении эвакуации из желудка с наличием плотного компонента в содержимом натошак и об утолщения стенок в области тела желудка. Таким образом, при УЗИ исследовании желудка были получены доказательства нарушения эвакуации, что подтверждает наше предположение о наличии о диабетическом гастропарезе.

Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована в нижней трети, кардия смыкается не полностью. В желудке определяется умеренное количество желчи, складки слизистой невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, в верхней и средней трети преимущественно по передней стенке к большой кривизне видны очаги гиперплазии слизистой (остатки резецированных карцином) до 0,3 см два из них с несколько ворсинчатой поверхностью, при проведении биопсии ткань фрагментируется, умеренно кровоточит. Слизистая оболочка в антральном отделе очагово истончена, там же видны единичные эпителизированные полные эрозии, угол желудка не изменен, привратник проходим, луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, постбульбарный отдел проходим (рис. 1).

При гистологическом исследовании (рис. 2, 3) обращает на себя внимание атрофия слизистой оболочки тела желудка — ее истончение и очаги кишечной метаплазии эпителия, которые в некоторых полях зрения занимают до 90% площади. Нейроэндокринные клетки представлены скоплениями в виде гнезд. При большем увеличении очевидно, что по морфологическим признакам это именно скопления нейроэндокринных клеток — мономорфные клетки, имеющие округлую форму, с расположенным в центре небольшим округлым ядром; эти скопления клеток расположены между пучками гладкомышечных волокон, то есть располагаются в мышечной пластинке, что также характерно для гиперплазии нейроэндокринных клеток. Сделано заключение, что морфологические изменения крайне подозрительны в отношении

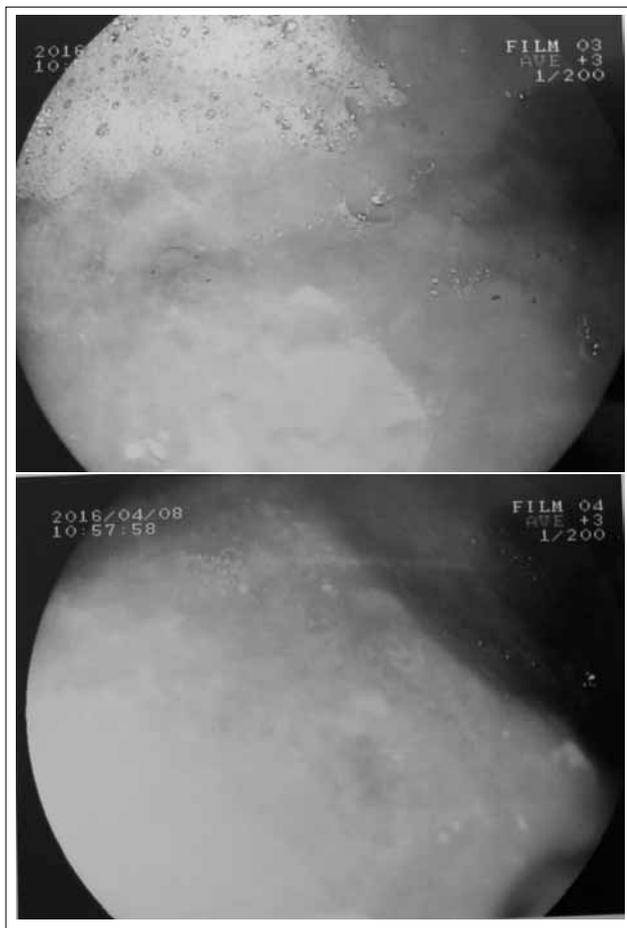


Рис. 1. Эндоскопическая картина: состояние после удаления нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа

Fig. 1. Endoscopic photo after resection of stomach neuroendocrine tumors of the 1 type

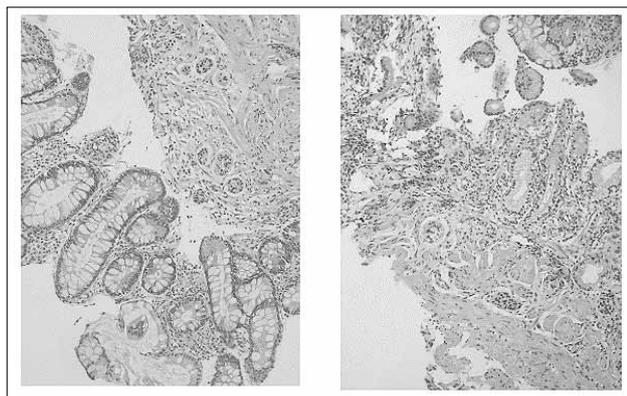


Рис. 2. Гистологическая картина биоптатов тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Histological examination of the stomach body biopsies. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 100$.

нии аутоиммунного гастрита с микронодулярной нейроэндокринной гиперплазией.

Таким образом, получены указания на наличие микронодулярной нейроэндокринной гипер-

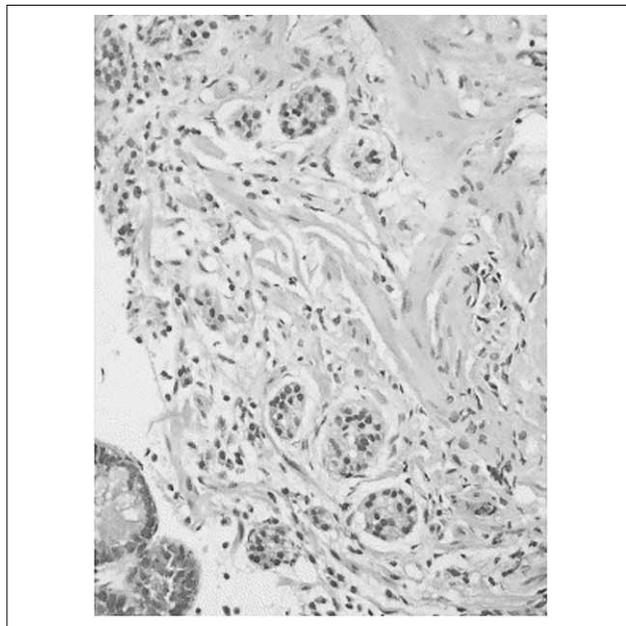


Рис. 3. Гистологическая картина биоптатов тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Histological examination of the stomach body biopsies. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 200$

плазии на фоне гастрита тела желудка аутоиммунной природы [6, 7].

Проведена иммуногистохимическая реакция — индекс пролиферативной активности (Ki-67) составил 2%, что соответствует G1. Таким образом, подтвержден диагноз нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа, G1.

Клинический диагноз. Основное заболевание: нейроэндокринная опухоль желудка 1 типа, состояние после эндоскопического удаления и коагуляции множественных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа в 2016 г. **Фоновое заболевание:** аутоиммунный гастрит (антитела к париетальным клеткам в диагностическом титре) с атрофией тела желудка. Дефицит витамина B_{12} . **Сопутствующие заболевания:** 1) аутоиммунный тиреоидит; 2) сахарный диабет 2 типа. Дистальная полинейропатия сенсорного характера. Диабетический гастропарез; 3) псориаз.

Назначена терапия витамином B_{12} по 500 мкг внутримышечно 1 раз в сутки в течение недели, затем 1 раз в месяц в течение года. Для активизации двигательной функции желудка назначен итоприда гидрохлорид в дозе 150 мг в сутки в течение 8 недель.

Заключение

Представлено клиническое наблюдение пациента, которому диагноз аутоиммунного гастрита был установлен уже после выявления множе-

ственных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа и их эндоскопического удаления. У мужчины, страдающего сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом, выявлены множественные полиповидные образования в желудке, которые оказались нейроэндокринными опухолями. В связи с гипергастринемией начато обследование, при котором обнаружены антитела к париетальным клеткам, а также серологические (низкий уровень пепсиногена I и соотношение пепсиногена I к пепсиногену II) и гистологические признаки атрофии тела желудка. Таким образом, в качестве фонового заболевания для развития нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа установлен аутоиммунный гастрит.

Аутоиммунный гастрит служит предрасполагающим заболеванием для возникновения нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа. Гипергастринемия вследствие атрофии тела желудка при аутоиммунном гастрите — важнейший фактор патогенеза нейроэндокринной опухоли [4, 7].

Прогноз пациентов с нейроэндокринной опухолью желудка 1 типа благоприятен, метастазы в региональные лимфоузлы бывают редко

(менее 2–5% случаев), а отдаленные метастазы — исключительно редко [2, 8, 9]. Крайне важно для оценки прогноза и определения тактики ведения пациента установление диагноза фонового заболевания (атрофический гастрит) и его этиологии. В данном случае, у пациента с аутоиммунным тиреоидитом выявлены антитела к париетальным клеткам, что позволило обосновать диагноз аутоиммунного гастрита.

Заподозрен и подтвержден скрытый дефицит витамина В₁₂. Показано дальнейшее наблюдение за пациентом с проведением ежегодной эзофагогастродуоденоскопии для предупреждения новообразований желудка и контроль за состоянием общего анализа крови и витамина В₁₂ (предупреждение пернициозной анемии). Прогноз таких пациентов в целом благоприятен, однако они нуждаются во врачебном контроле для своевременного установления диагноза В₁₂-дефицитной анемии и предупреждения новообразований желудка.

Особенностью данного наблюдения является сочетание аутоиммунного гастрита и сахарного диабета 2 типа с диабетическим гастропарезом, который стал причиной основных жалоб пациента и его обращения к врачу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Lee A.A., Hasler W.L. Diabetes and the Stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15(4):441-59.
2. Delle Fave G., O'Toole D., Sundin A., Taal B., Ferolla P., Ramage J.K. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):119-24.
3. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67). *Вестник РАМН* 2013;5:28-37 [Delektorskaya V.V., Kushlinsky N.Ye. Neuroendocrine tumors of digestive system: morphological spectrum and cellular proliferation (Ki67 index). *Bulletin of the Russian Academy of Medical Science* 2013; 5:28-37].
4. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол* 2015;25(5):81-5 [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis: pathogenesis and risk factors for malignant transformation. *Ross z gastroent gepatol koloproktol* 2015; 25(5):81-5].
5. Pan X.F., Gu J.Q., Shan Z.Y. Type 1 Diabetic Populations Have an Increased Prevalence of Parietal Cell Antibody: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(38): e1440.
6. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Коньков М.Ю., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол* 2014;24(1):10-5 [Losik Ye.A., Selivanova L.S., Konkov M.Yu., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological features of autoimmune gastritis. *Ros zhurn gastroent gepatol koloproktol* 2014; 24(1):10-5].
7. Coati I., Fassan M., Farinati F., Graham D.Y., Genta R.M., Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42):12179-89.
8. Sato Y., Hashimoto S., Mizuno K., Takeuchi M., Shuji T. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors *World J Gastroenterol* 2016;22(30): 6817-28
9. Dobru D., Boeriu A., Mocan S., Pascarenco O., Boeriu C., Molnar C. Gastric carcinoids and therapeutic options. Case report and review of the literature. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013;22(1):93-6. Review