

Инсулинома поджелудочной железы

Н.А. Карельская, А.В. Кочатков, Г.Г. Кармазановский, А.Г. Кригер
ФГБУ “Институт хирургии им. А.В.Вишневского” Минздрава России
(директор – акад. РАМН В.А. Кубышкин), Москва

Pancreatic Insulinoma

SN.A. Karelskaia, A.V. Kochatkov, G.G. Karmazanovski, A.G. Kriger
A.V. Vishnevski Institute of Surgery (Director – Academician of RAMSci V.A. Kubishkin), Moscow

В настоящее время, несмотря на возможность биохимического подтверждения диагноза, часто не удается установить точную локализацию инсулиномы (так называемая оккультная инсулинома). В подавляющем большинстве наблюдений инсулинома представляет собой доброкачественную солитарную опухоль, расположенную в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ). Применение современных методов лучевой диагностики позволяет обнаруживать опухоль для более точного планирования объема дальнейшего хирургического лечения. Приводим клиническое наблюдение.

Больная 59 лет госпитализирована 29.11.2010 с жалобами на умеренную слабость, эпизоды потери сознания. За последние 9 сут, когда стала придерживаться диеты с большим количеством легкоусвояемых углеводов, приступов потерь сознания не отмечает. Считает себя больной с 1999 г., когда появились описанные жалобы. До 2010 г. находилась под наблюдением невролога с диагнозом “эпилепсия”. На фоне проводимого лечения состояние без клинического улучшения, частота приступов с течением времени увеличилась. Во время очередного приступа (ноябрь 2010 г.) зафиксировано снижение уровня сахара крови до 2,0 ммоль/л, что сопровождалось описанными жалобами. Заподозрен органический гиперинсулинизм. Семейный анамнез: у отца была эпилепсия, трудно поддававшаяся медикаментозной коррекции; мать страдала бронхиальной астмой; у сестры – узловой зоб. При поступлении состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое. Кожный покров

чистый, влажный. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Видимые слизистые обычной окраски, чистые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены, мягкоэластичной консистенции. Температура тела нормальная. При осмотре по системам органов патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: снижение уровня глюкозы до 3 ммоль/л; уровень инсулина крови составил 9,4 мкЕд/мл (норма 2,5–7,1 мкЕд/мл), С-пептида – 4,08 нг/мл (норма 0,7–1,9 нг/мл). Концентрация хромогранина А, серотонина в пределах допустимых значений. Для изучения гликемического профиля, а также для контроля гликемии осуществляли круглосуточное мониторирование уровня глюкозы крови с помощью аппарата Guardian real-Time (Medtronic). Документированы изменения концентрации глюкозы крови от 2,15 до 4,5 ммоль/л. При рентгенографии патологических изменений органов грудной клетки не выявлено. Выполнено УЗИ с дуплексным сканированием сосудов брюшной полости и прицельным осмотром ПЖ: нельзя исключить очаговое аваскулярное образование в проекции тела и хвоста ПЖ, диффузные изменения паренхимы печени. Повышение скоростных показателей по общей и собственной печеночным артериям. Локальных гемодинамически значимых нарушений не зарегистрировано. Выполнена МСКТ с внутривенным болюсным контрастным усилением. Гиперплазия латеральной ножки правого надпочечника. ПЖ дольчатого строения с четкими контурами размерами 28 × 20 × 20 мм; патологических образований в ее паренхиме не выявлено (рис. 1). Дополнительно выполнена МРТ с болюсным внутривенным контрастным усилением в режимах T2, T2 SPAIR, T1 IP (рис. 2–5). В паренхиме

Н.А. Карельская – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики Института хирургии им. А.В.Вишневского. А.В. Кочатков – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей абдоминальной хирургии № 1 того же института. Г.Г. Кармазановский – доктор мед. наук, профессор, зав. отделом лучевой диагностики того же института. А.Г. Кригер – доктор мед. наук, зав. отделением общей абдоминальной хирургии № 1 того же института.

Для корреспонденции: Карельская Наталья Александровна – Москва, Б. Серпуховская ул., д. 27, Институт хирургии им. А.В.Вишневского, отдел лучевой диагностики. Тел. (8-916) 173-19-15. E-mail karelskaya_n@mail.ru

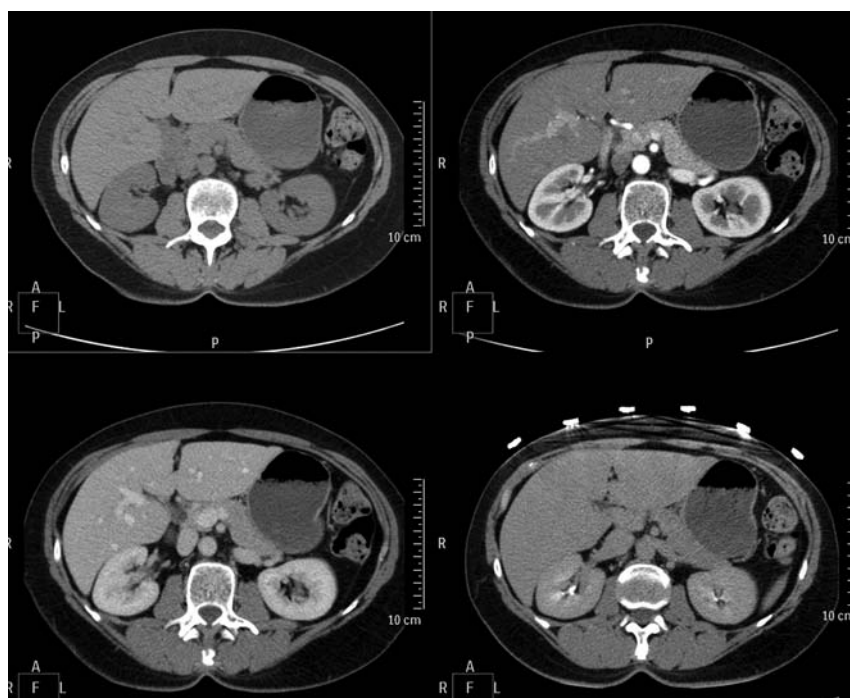


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Отсутствие патологических изменений в ПЖ в нативную фазу и на фоне болюсного контрастного усиления.

ПЖ в области хвоста по переднему контуру железы выявляется малых размеров участок измененного сигнала с четкими контурами солидного строения диаметром не более 11 мм. Образование немного деформирует передненижний контур ПЖ. Выполнено динамическое исследование на фоне болюсного внутривенного контрастного усиления. Образование в хвосте ПЖ гетерогенно накапливает контрастное вещество в артериальную и портальную фазы контрастного усиления, гиперинтенсивное относительно паренхимы ПЖ. В венозную и отсроченную фазы контрастирование ПЖ гомогенное. Таким образом, выявленное при исследовании в хвосте ПЖ очаговое образование может соответствовать эндокринной опухоли. ЭГДС: без патологических изменений. Эндо-УЗИ: структура ПЖ не изменена, контур железы ровный, четкий. Проток ПЖ виден фрагментарно диаметром до 1,2 мм в хвосте, до 6 мм в головке, контур ровный, просвет однородный. При детальном осмотре паренхимы ПЖ объемных образований не выявлено. На основании проведенного обследования диагностированы: функционирующая эндокринная опухоль хвоста ПЖ (инсулинома) $T_1N_0M_0$, органический гиперинсулинизм, мочекаменная болезнь. В связи с близким расположением опухоли ПЖ к протоку ПЖ принято решение выполнить операцию в объеме дистальной резекции ПЖ с целью профилактики образования послеоперационного панкреатического свища. 09.12.2010 больная оперирована. Осуществлен доступ, введен лапароскоп, 3 роботических и 1 ассистентский порты. При осмотре брюшной полости патологических изменений не выявлено. Вскрыта сальниковая сумка от средней трети желудка до фундального отдела, короткие сосуды сохранены. ПЖ хорошо доступна осмотру,

паренхима дольчатая. В теле ПЖ по ее нижнему краю обнаружена опухоль размером 10 мм, не выходящая за капсулу железы и без признаков инвазивного роста. Интраоперационное УЗИ не выполняли. ПЖ мобилизована по нижнему контуру до ворот селезенки. Идентифицированы селезеночные сосуды. Создан туннель позади железы проксимальнее опухоли. ПЖ прошита аппаратом, кровотечения нет. Селезеночные сосуды также прошиты аппаратом. Окончательная мобилизация тела и хвоста железы. После отсечения дистального отдела железы установлено, что селезенка приобрела серый цвет — не жизнеспособна. Короткие желудочные сосуды прошиты аппаратом, выполнена спленэктомия. Мини-лапаротомия в левом подреберье — препараты удалены. Дренажирование брюшной полости и ушивание ран. Таким образом, выполнены робот-ассистированная дистальная резекция ПЖ, спленэктомия, аутотрансплантация селезенки, дренажирование брюшной полости. Продолжительность операции составила 3 ч 15 мин, общая кровопотеря — 200 мл. Интраоперационный мониторинг глюкозы крови — к моменту завершения операции уровень глюкозы плазмы крови достоверно увеличился с 3,0 до 5,7 ммоль/л. Гистологическое исследование: опухоль низкой степени злокачественности (G I), профиль маркеров соответствует инсулиноме.

История учения о нейроэндокринных опухолях насчитывает более 100 лет. В 1907 г. S. Oberndorfer предложил термин “карциноид” (“Karzinoide”), выступая с докладом в Обществе немецких патологов в Дрездене. В том же году была опубликована его статья “Carcinoid Tumours of the Small Intestine” во “Frankfurt Journal of

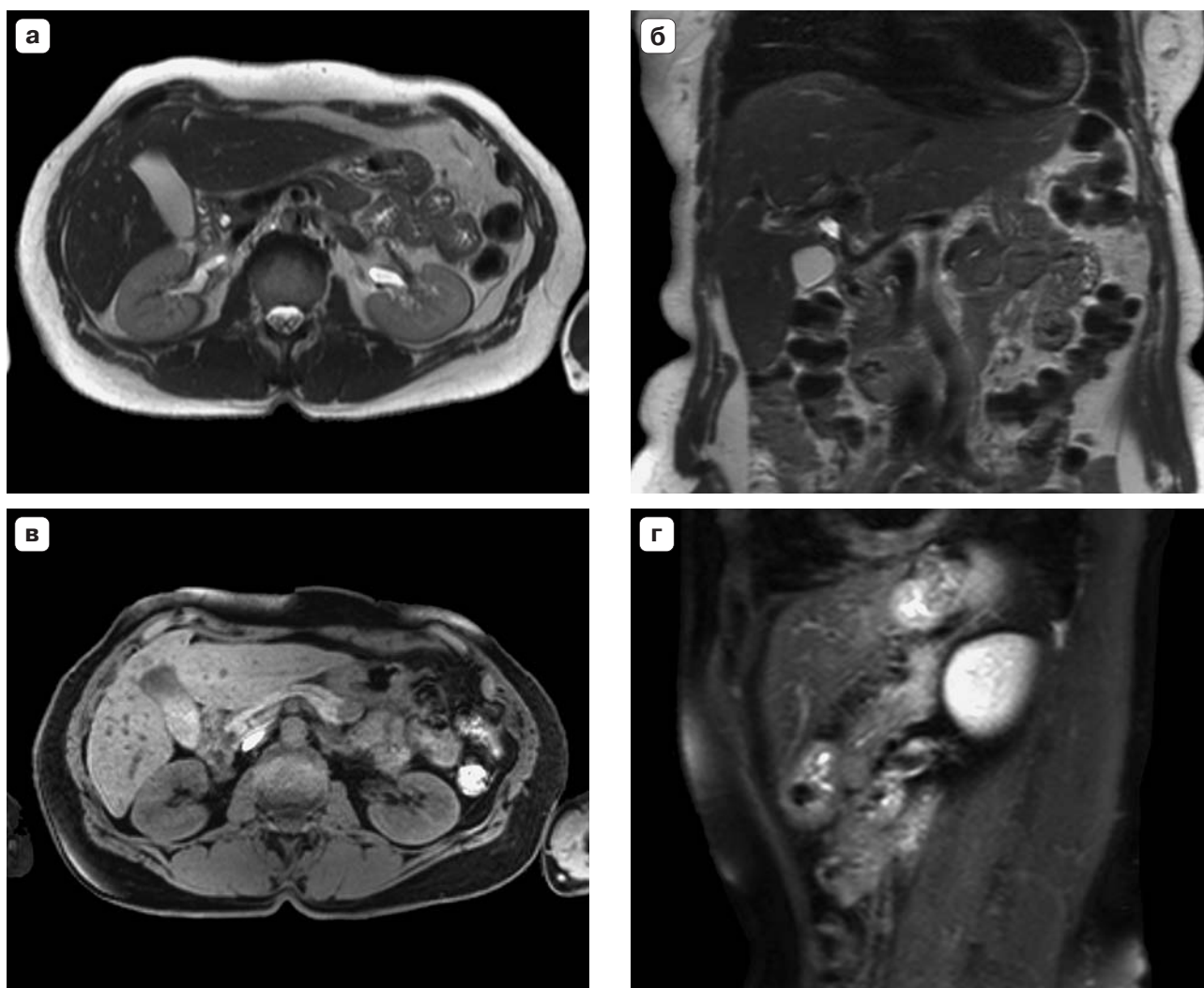


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма. Инсулинома ПЖ. а – аксиальное T2-взвешенное изображение, б – фронтальное T2-взвешенное изображение, в – аксиальное T1-взвешенное изображение; г – сагитальное изображение в режиме T2 SPAIR.

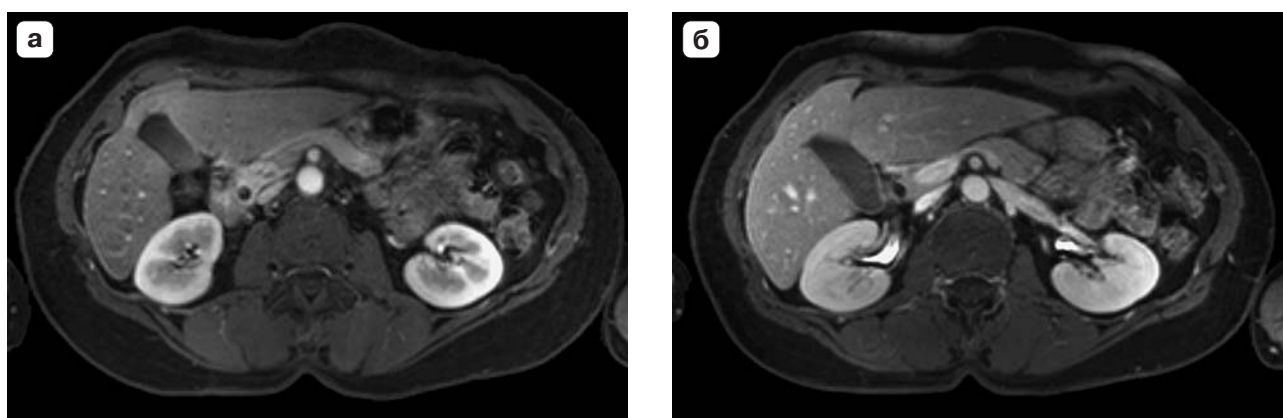


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма. Инсулинома ПЖ. а – гетерогенное накопление контрастного вещества в артериальную фазу, б – накопление контрастного препарата в портальную фазу.

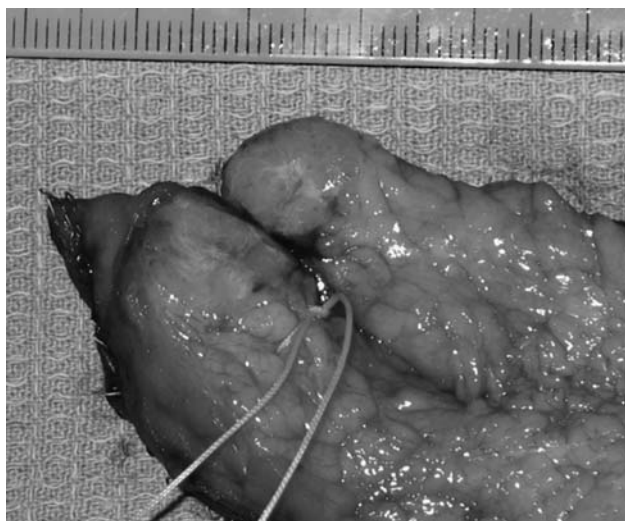


Рис. 4. Макропрепарат.

Pathology". В этой работе впервые была дана подробная характеристика опухолей, которые ранее называли доброкачественными карциномами. За более чем вековую историю многократно менялись представления об этих новообразованиях. Современное определение нейроэндокринных опухолей опубликовано экспертами ВОЗ в 2004 г. Это новообразования из клеток нейроэндокринной дифференцировки, различные в своей биологии и первичной локализации [1]. Для опухолей, первично локализующихся в ПЖ, рекомендуется использовать термин "эндокринные" опухоли (ЭО), взамен прежнего "нейроэндокринные". Также в литературе встречается термин "островково-клеточные опухоли", обозначающий эндокринные опухоли ПЖ. Необходимо отметить, что он не подходит для опухолей, секретирующих гормоны, в норме не вырабатываемые клетками эндокринных островков (например, гастрин, АКТГ, ВИП и некоторые другие).

Несмотря на длительную историю изучения нейроэндокринных опухолей, зачастую проходит слишком длительный срок от появления клинических признаков заболевания до постановки правильного диагноза. С клинической точки зрения выявление нейроэндокринной опухоли часто представляет сложную диагностическую проблему. Отчасти это связано с недостаточной информированностью врачей о клинических особенностях этих редких заболеваний, поэтому зачастую с появления первых симптомов до установления диагноза проходят годы (в среднем 5–7 лет). При этом пациентов наблюдают различные специалисты с неверным диагнозом. Диагноз становится очевидным при появлении метастазов, когда радикальное хирургическое лечение уже невозможно. С другой стороны, активно функционирующие нейроэндокринные опухоли могут иметь малые размеры, что существенно уменьшает вероятность их обнаружения

даже при целенаправленном поиске. В приведенном выше клиническом наблюдении пациентке на протяжении 11 лет проводили неэффективное лечение эпилепсии, прежде чем была заподозрена истинная природа заболевания. Ретроспективно оценивая историю развития болезни, конечно, можно отметить все признаки триады Уиппла (Whipple triad). Внимание врачей также должен был привлечь семейный анамнез (наличие у отца пациентки "эпилепсии", которая "не поддавалась" медикаментозному лечению).

Инсулинома – функционирующая ЭО, клинические проявления которой связаны с гиперпродукцией инсулина и (или) инсулиноподобных факторов. Она является наиболее частой функционирующей ЭО ПЖ, ее частота составляет 1–2 на 1 млн населения в год [2, 3]. Примерно 90% инсулином доброкачественные, располагаются в паренхиме ПЖ. Только 5–10% инсулином злокачественные. Множественные экстрапанкреатические инсулиномы обнаруживают крайне редко [3]. У подавляющего большинства больных размеры новообразования не превышают 2 см. Чаще они встречаются у женщин старше 50 лет. По данным ряда авторов [3], в разных отделах ПЖ инсулиному выявляют практически с одинаковой частотой. Другие авторы [4] отметили преобладание локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ. Следует помнить, что инсулинома может быть частью наследственных синдромов, в первую очередь синдрома Вермера (МЭН-1). Как и другие ЭО, инсулиномы могут продуцировать целый спектр гормонов, включая серотонин, гастрин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, кортикотропин, хорионический гонадотропин и т.д., что может отражаться на клиническом течении заболевания и затруднять диагностику.

Клиническая картина заболевания напрямую связана с эндогенным (органическим) гиперинсулинизмом. Клиническими критериями постановки диагноза инсулинома является триада Уиппла: приступы слабости, сопровождающиеся обморочным состоянием, головокружением; гипогликемия, развивающаяся во время этих приступов, наиболее часто – после периода голодания (во время приступа концентрация глюкозы в крови ниже 2,77 ммоль/л); исчезновение симптомов после внутривенного введения раствора глюкозы). Следует особо подчеркнуть, что приступообразное течение болезни связано с типичным пароксизмальным характером выброса опухолью гормонально-активных веществ.

Методом топической диагностики и скрининга является УЗИ органов брюшной полости. КТ и МРТ считают наиболее предпочтительными методами первичной диагностики большинства ЭО. Чувствительность этих методов в выявлении первичных ЭО, по данным разных авто-

ров, варьирует от 50 до 80%. Низкая чувствительность обусловлена малыми размерами опухолей (самая низкая частота – 50% – при размерах опухоли менее 2 см для КТ и менее 1,5 см для МРТ). При этом МРТ считают более чувствительным методом диагностики метастатического поражения печени и костей (82–92%). Использование динамического сканирования на фоне болюсного внутривенного контрастного усиления позволяет повысить чувствительность исследований до 80–85%.

На компьютерных томограммах, выполненных в нативную фазу, инсулинома выглядит как гиподенсное образование в паренхиме ПЖ. При динамической мультиспиральной КТ с контрастным усилением в типичных ситуациях в паренхиме ПЖ выявляют гиперваскулярное образование с четкими контурами. Наилучшее изображение получают в раннюю фазу контрастного усиления. Злокачественные инсулиномы, как правило, выявляют в сочетании с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и печени. В целом чувствительность КТ как метода выявления инсулиномы составляет 50–80%. В значительной степени чувствительность зависит от размера опухоли [3].

На магнитно-резонансных томограммах инсулиномы гипоинтенсивные относительно паренхимы ПЖ на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивные – на T2-взвешенных изображениях. Изображения в режимах с подавлением сигнала от жировой клетчатки демонстрируют более высокий контраст между неизменной паренхимой и опухолью. Инсулиномы интенсивно накапливают контрастное вещество и видны на T1-взвешенных изображениях как гиперваскулярные образования. В целом чувствительность МРТ в выявлении инсулиномы достигает 85% [3]. В значительной степени чувствительность, как и при КТ, зависит от размера опухоли.

Также высокоинформативным является эндо-УЗИ. Остальные методы диагностики (ПЭТ, сцинтиграфия с октреотидом, меченым сандостатином (октреоскан), чрескожно-чреспеченочная катетеризация воротной вены с забором крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции кальцием различных отделов ПЖ, интраоперационное УЗИ и т.д.) применяют по показаниям.

Лабораторная диагностика строится на определении уровня хромогранина А плазмы, продуктов распада серотонина (5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче) и специфических биомаркеров для различных типов нейроэндокринных опухолей (специфические пептиды и амины) [5].

Методом выбора в лечении инсулином является хирургическое вмешательство. При опухолях малых размеров выполняют энуклеацию образования. Резекцию ПЖ разного объема выполняют при контакте опухоли с протоком ПЖ, магистральными сосудами и при злокачественном характере новообразования. При наличии отдаленных метастазов в печени показана активная хирургическая тактика в виде удаления первичной опухоли и метастатических очагов [3].

Применение современных методов диагностики позволяет уточнить локализацию опухоли, что дает возможность планировать объем дальнейшего хирургического лечения и возможный хирургический доступ. Хирургическое лечение может быть ограничено энуклеацией опухоли, в других ситуациях выполняют резекцию ПЖ. Установление локализации опухоли на дооперационном этапе позволяет определить, возможно ли выполнить вмешательство лапароскопически.

Таким образом, несмотря на возможность лабораторного подтверждения клинического диагноза и относительно небольшие размеры области предполагаемой локализации новообразования, обнаружение опухоли в приведенном наблюдении оказалось сложной диагностической задачей. Опухоль не удалось выявить при КТ даже при тщательном ретроспективном анализе и сопоставлении аналогичных срезов, полученных при МРТ. Возможно, это явилось следствием малых размеров опухоли (11 мм), тесным прилеганием к области интереса петель кишки, тканевых характеристик опухоли, близким к характеристикам нормальной паренхимы ПЖ.

● Список литературы

1. *Delellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Heng C.* Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs // WHO classification of tumours series. Lyon: IARC Press, 2004.
2. *Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.* One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 26. P. 3063–3072.
3. *Shibata C., Funayama Y., Sasaki I.* Endocrine Tumors of the Pancreas // *Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy* / Ed. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. P. 707–754.
4. *Orbuch M., Doppman J.L., Jensen R.T.* Localization of pancreatic endocrine tumors // *Semin. Gastrointestinal. Dis.* 1995. V. 6. P. 90–101.
5. *Ardill J.E.* Circulating markers of endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract // *Ann. Clin. Biochem.* 2008. V. 45. P. 539–559.