

Современная дооперационная NLS диагностика органического гиперинсулинизма

Nabokov U., Norton S., Gunther C.

Хирургическая клиника госпиталя Св. Марка.

Инсулиномы или В-клеточные опухоли являются достаточно редкими опухолями, они встречаются в 1–2 случаях на 1 млн. населения, но среди других гормонально-активных опухолей поджелудочной железы инсулиномы составляют 70–75%. Инсулинсекретирующие опухоли – наиболее частая причина органического гиперинсулинизма. В 2005–2010 гг. нами при обследовании 125 пациентов с органическим гиперинсулинизмом опухоли выявлены у 113 пациентов (90,4%), общее количество образований составило 126. Другой причиной может быть очаговая или тотальная гиперплазия В-клеток поджелудочной железы (незидиобластоз), выявленный в 8,6% случаев.

Органический гиперинсулинизм может являться проявлением множественной эндокринной неоплазии (МЭН–1), встречающейся в 5–10% случаев гипогликемической болезни. При этом семейнодетерминированном заболевании одновременно наблюдаются доброкачественные опухоли передней доли гипофиза, узловая гиперплазия околощитовидных желез, множественные доброкачественные или злокачественные опухоли островковых клеток поджелудочной железы. Мы наблюдали синдром МЭН–1 у 24 пациентов.

Локализуются инсулиномы в 95–99% случаев в поджелудочной железе, во всех ее отделах частота расположения практически одинакова. По нашим данным, 48 инсулином (38,1%) локализовались в головке поджелудочной железы, в теле – 45 (35,7%) и в хвосте – 33 (26,2%). Внепанкреатические инсулиномы встречаются крайне редко (1–5%) и могут локализоваться в различных отделах желудочно-кишечного тракта, малом сальнике, желчном пузыре, воротах селезенки, легких, щитовидной железе, надпочечниках.

Инсулиномы в 70% случаев имеют диаметр менее 1,5 см, что обуславливает трудности топической диагностики. Средний размер опухолей в нашем исследовании составил $14,1 \pm 3,5$ мм.

При иммуногистохимическом исследовании до 70% опухолей мультигормональны, причем половина из них выделяет более двух гормонов. Наряду с инсулином и проинсулином эти новообразования секретируют гастрин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид и вазоинтестинальный полипептид. Выделение этих гормонов в некоторых случаях изменяет клиническую картину заболевания.

Инсулинсекретирующая опухоль чаще всего встречается у больных в возрасте 45–55 лет, однако описаны случаи инсулином у новорожденных и пожилых. Средний возраст наших пациентов составил $44,5 \pm 4,2$ года, колебался от 15 до 72 лет. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин. По нашим данным, было 89 женщин (71,2%) и 36 мужчин (28,8%). Среди общего числа больных дети составляют менее 5%. Злокачественные инсулиномы встречаются в 5–10% случаев. Метастазирование происходит в печень и регионарные лимфоузлы.

Клинические проявления опухоли обусловлены ее гормональной активностью. Типичные симптомы характеризуются триадой Уиппла: а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки; б) снижение содержания сахара в крови (ниже 2,2ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахара.

Недостаточное снабжение мозга глюкозой сопровождается нейрогликопенической симптоматикой: двоением в глазах, нарушениями сознания, дезориентацией в пространстве и времени, нарушениями речи, эпилептиформными приступами, головной болью, головокружением. У большинства больных определяется слабость, неадекватное поведение, сонливость, раздражительность, нарушения памяти, снижение остроты зрения, парестезии, в тяжелых случаях вплоть до судорог и комы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до развития ожирения, обусловленное постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи. В нашей группе ожирение III–IV степени наблюдалось у 42 пациентов (33,6%). Все перечисленные симптомы встречаются в различных комбинациях у больных с частотой от 25 до 90%. Вначале они носят интермиттирующий характер, но с течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными.

Довольно часто клинические проявления инсулиномы позволяют предположить нервно-психическое или сердечнососудистое заболевание, а больные в течение длительного времени обследуются и лечатся у терапевтов или в психоневрологических стационарах (15–25%).

Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах этой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность заболевания от появления первых симптомов до постановки правильного диагноза составляет в среднем 2–3 года, а в некоторых случаях растягивается до 5 лет. В течение первого года заболевания инсулиномы диагностируют менее чем в 15% случаев. Правильный диагноз в течение года после появления первых признаков болезни был поставлен у 22 больных (17,6%). Средняя продолжительность заболевания от первых его симптомов до постановки диагноза составила $2,2 \pm 0,9$ года.

При подозрении на органический гиперинсулинизм диагноз легко подтвердить регистрацией гипогликемии натошак (уровень сахара в крови $< 2,2$ ммоль/л) при высоком уровне в плазме крови инсулина (> 25 мЕд/л). Для подтверждения органического характера заболевания широко используется проба с голоданием, проводимая в течение 72 часов. При этом во время приступа гипогликемии уровень глюкозы в крови снижался до 0,3–2,3 ммоль/л (в среднем $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л). Иммунореактивный инсулин был повышен у 87 больных (69,6%) и составил в среднем $67,4 \pm 25,6$ мЕд/мл (норма до 25 мЕд/мл).

После решения первой задачи – установления органического характера гиперинсулинизма – перед врачами встает вторая проблема – определение места расположения опухоли и выбор метода хирургического лечения.

Традиционно применяемые методы визуализации очаговых образований поджелудочной железы, такие как компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяют выявить инсулиному не более чем в 40% случаев, а при ее размерах менее 1,0 см чувствительность методик снижается еще почти в два раза.

Характерной ультразвуковой картиной инсулиномы является образование с четкими контурами, округлой или овальной формы, без выраженной капсулы (рис.1). Мы выявили 51 из 126 опухолей (40,5%).

При мультиспиральной КТ опухоль выглядит как образование с четкими границами, деформирующая контуры поджелудочной железы, повышенной плотности в сравнении с окружающей тканью железы (рис.2). Использование мультиспиральной КТ с внутривенным контрастным усилением позволило выявить 30 из 62 опухолей (48,4%).

Чувствительность УЗИ и КТ снижается в 1,5–2 раза при размерах новообразования менее 1,0 см и расположении опухоли в головке и хвосте поджелудочной железы, что связано с затруднением осмотра данных отделов органа в первом случае из-за накладывания петли двенадцатиперстной кишки с газом и жидкостью, а во втором – близким прилеганием селезенки и селезеночного угла ободочной кишки. При применении обоих методов исследования значительные трудности, снижающие их диагностические возможности в 2,0–2,5 раза, встречаются при сопутствующем ожирении пациентов, выявляемом у половины больных.



Рис. 1. Сонограмма брюшной полости больной Ч., 65 лет: в хвосте поджелудочной железы определяется округлое гипоэхогенное образование размерами 21 × 19 мм – инсулинома.

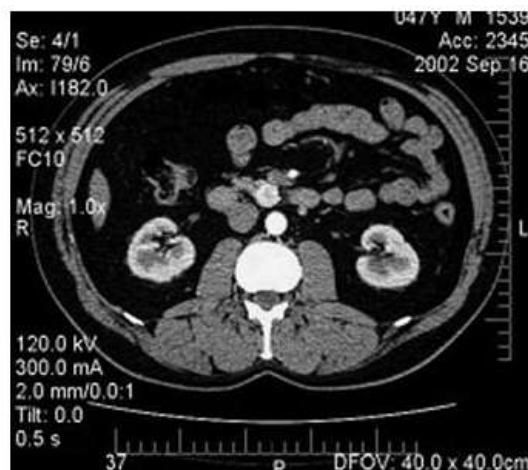


Рис. 2. Мультиспиральная КТ брюшной полости Больного К., 47 лет, с внутривенным усилением: в артериальную фазу в крючковидном отростке поджелудочной железы определяется округлое образование размерами 19 × 15 мм, активно накапливающее контрастное вещество, – инсулинома.

Для определения локализации инсулином мы впервые применили трехмерное нелинейное сканирование с использованием аппарата «Metatron» с частотой генератора 9,6 ГГц производства Clinic Tech Inc. (США) совместно с ИПП (Россия), информативность этого метода исследования по нашим данным составляет 83–85%, хотя количество наблюдений было невелико. Однако до настоящего времени опыта проведения NLS- исследования больных с инсулиномами никто не имел.

При NLS инсулинома на 3D изображении имеет вид образования с более высокой хромогенностью сигнала (4-5 баллов по шкале Флейндлера), чем окружающая паренхима (рис.3).

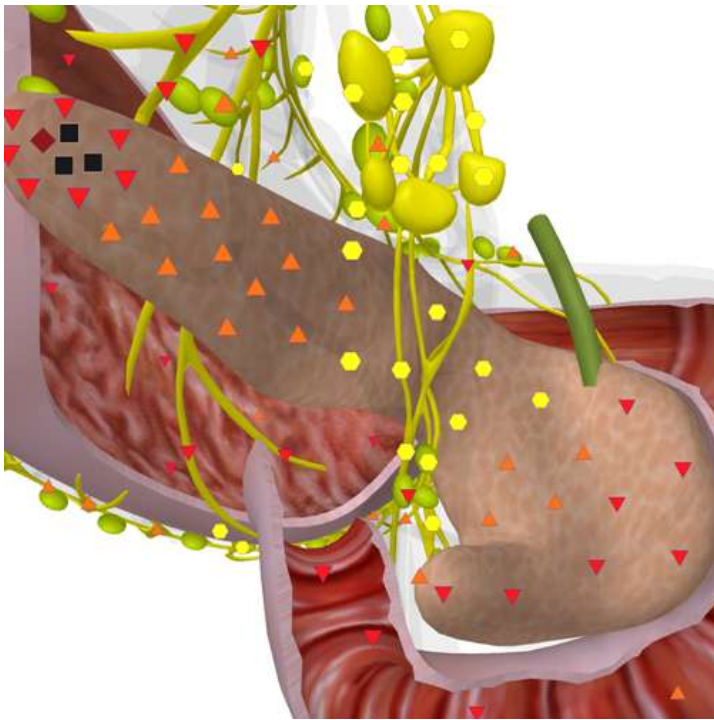


Рис. 3. NLS брюшной полости больной П., 41 год: в хвосте поджелудочной железы определяется округлое образование с высокой хромогенностью по сравнению с окружающей паренхимой размерами 13 × 12 мм – инсулинома.

При NLS-исследовании выявлена 21 из 24 опухолей (87,5%) и точно локализовано 20 образований (83,3%). Наиболее часто инсулиномы визуализировались в виде гиперхромных образований однородной структуры с четкими контурами. Реже встречались опухоли неоднородной хромогенности.

По мере развития материальной базы и накопления опыта исследований эта методика сможет заменить в большинстве случаев наиболее распространенные в настоящее время инвазивные методы диагностики причин органического гиперинсулинизма.

Среди инвазивных исследований, направленных на определение места локализации инсулиномы, в настоящее время чаще всего применяются ангиография и чрескожный чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ) с последующим определением в ней уровня иммунореактивного инсулина, позволяющие более чем в 60% наблюдений локализовать образования в поджелудочной железе.

При ангиографическом исследовании необходимо выполнять целиакографию и верхнюю мезентерикографию. Данная методика позволяет в 65,2–74,8% поставить правильный диагноз. Классическая ангиографическая картина инсулиномы – гиперваскулярное образование с задержкой контрастного вещества в нем в паренхиматозную и венозную фазы. При ангиографии мы выявили 101 из 126 опухолей (80,8%).

Чувствительность ангиографии снижается в 1,5–2,0 раза при размере инсулиномы менее 1,0 см и расположении опухоли в головке поджелудочной железы, что связано с богатым кровоснабжением этой части поджелудочной железы и проекционным наложением сосудов двенадцатиперстной кишки.

NLS является более информативным методом исследования, по сравнению с ЧЗВК, и лишен возможных осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени, необходимой для катетеризации ветвей воротной вены; а также менее дорогой, занимает меньше времени и легче переносится пациентами, чем забор крови из портальной системы. В связи с этим применение NLS является необходимым в ситуации, когда другими методами визуализировать опухоль не представляется возможным, и особенно при подозрении на гиперплазию В-клеток поджелудочной железы.

Проводимая сочетанная диагностика, включающая в себя селективные целиакографию и верхнюю мезентерикографию, а также NLS-исследование, позволили поставить правильный диагноз в 96,1% случаев. При этом в 21,7% наблюдений при неясной ангиографической картине именно данные NLS позволили поставить правильный диагноз.

Единственным радикальным методом лечения инсулином является хирургический. К сожалению, частота послеоперационных осложнений и летальность после операций, выполненных по поводу органического гиперинсулинизма остается высокой и составляет 32–37%.

Чаще всего послеоперационное течение осложняют различные формы деструктивного панкреатита с исходом в абсцесс брюшной полости или забрюшинной клетчатки, наружный панкреатический свищ, псевдокисту и перитонит. К снижению частоты послеоперационных осложнений в 1,5–2,0 раза приводят точная дооперационная диагностика опухоли, применение входе интраоперационной ревизии NLS-графии и проведение профилактики послеоперационного панкреатита. Последнее десятилетие основным препаратом для профилактики панкреатита является сандостатин. Использование этого препарата позволило снизить частоту послеоперационных осложнений с 43,8 до 25%.

В отдаленные сроки после удаления доброкачественных инсулином частота рецидива болезни достигает 5,4%, причем клинические симптомы заболевания у пациентов появились более чем через пять лет после первой операции. Результаты оперативного лечения гиперплазии В клеток поджелудочной железы значительно хуже: у 40% оперированных через 1–3 года возобновилась клиническая картина болезни. Причиной этого является недостаточный объем резекции поджелудочной железы. Неплохие результаты получены при радикальном лечении злокачественных инсулином – пятилетняя переживаемость превысила 75%. После паллиативных операций все больные прожили более пяти лет, а проявления гипогликемической болезни у них отсутствовали или были выражены в значительно меньшей степени.

В заключение нужно еще раз обратить внимание на многообразие клинических симптомов гипогликемической болезни, трудность ее диагностики и установление органического характера гиперинсулинизма. Дальнейшее обследование этих пациентов необходимо осуществлять в специализированных диагностических центрах, где возможно выполнение всего необходимого комплекса исследований. На первом этапе это должно быть традиционное и эндоскопическое УЗИ, а в дальнейшем – сочетанное ангиографическое и NLS-исследование. Оперативное вмешательство нужно выполнять только в хирургических стационарах с большим опытом по хирургии поджелудочной железы и оснащенных аппаратами для проведения интраоперационного NLS-исследования.