

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОСОНОГРАФИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В СЛУЧАЕ СПОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

Силина Т.Л.¹, Молашенко Н.В.², Далгатов К.Д.¹, Ракша А.П.¹, Гуревич Л.Е.³, Солдатова Т.В.², Ложкевич А.А., Коселев Д.А.¹, Ипатова Е.В.², Агафонов В.Ф.¹, Соколов А.А.⁴, Трошина Е.А.², Егиев В.Н.¹

¹ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁴ Медицинский центр «Можайка 10», Москва, Россия

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

THE FIRST EXPERIENCE OF CONTRAST ENHANCED ENDOSONOGRAPHY IN CONTROVERSIAL DIAGNOSIS CASE OF PANCREATIC INSULINOMA

Silina T.L.¹, Molashenko N.V.², Dalgatov K.D.¹, Raksha A.P.¹, Gurevich L.E.³, Soldatova T.V.², Lozhkevich A.A.⁴,

Koshelev D.A.¹, Ipatova E.V.², Agafonov V.F.¹, Sokolov A.A.⁵, Troshina E.A.², Egiev V.N.¹

¹ City Clinical Hospital # 1, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Medical center "Mozhayka 10", Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Резюме

С октября 2015 года мы используем контрастное усиление при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (ЭндоУЗИ) пациентов ГКБ № 1 г. Москвы, среди которых было две пациентки с инсулиномами. Одна из них представляет интерес с диагностической точки зрения. Проблемы на этапе клиничко-лабораторной диагностики были связаны с тем, что опухоль практически не продуцировала инсулин. Только определив повышенный уровень проинсулина в крови, удалось доказать органический гиперинсулинизм. На этапе топической диагностики ЭндоУЗИ с контрастным усилением было единственным методом, позволившим выявить и точно лоцировать гиперваскуляризованную опухоль перешейка поджелудочной железы. Опухоль была успешно лапароскопически энуклеирована. При иммуногистохимическом исследовании подтверждена нейроэндокринная опухоль с преимущественной продукцией проинсулина. При двухмесячном наблюдении определялась нормогликемия.

Ключевые слова: эндосонография, ЭндоУЗИ, инсулинома, инсулин, проинсулин, иммуногистохимия, контраст, контрастное усиление, энуклеация

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 128 (4): 43–46

Summary

Since October 2015 we have started to use contrast-enhanced endoscopic ultrasound (CE EUS) in some patients, among them there were two patients with insulinomas. One patient with unknown origin hypoglycemia was interesting from the diagnostic viewpoint. The laboratory diagnostic problems were related to the fact that the tumor almost did not produce insulin. Just detecting hyperproinsulinaemia we managed to prove the endogenous hyperinsulinism. At topical diagnosis CE EUS was the only one method detected hyper-vascularized tumor in pancreatic isthmus. The tumor was successfully enucleated laparoscopically. Immunohistochemical study confirmed neuroendocrine tumor with predominant production of proinsulin. Normoglycemia was defined at two-month follow-up.

Keywords: contrast-enhanced endoscopic ultrasound, insulinoma, proinsulin, immunohistochemistry, enucleation, EUS

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 128 (4): 43–46

Введение

С октября 2015 года на базе ГКБ г. Москвы эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭндоУЗИ) дополнялось использованием ультразвукового контрастного препарата у ряда пациентов, среди которых было две пациентки с инсулиномами. Одна из них представляет интерес с диагностической точки зрения в связи с возникшими

противоречиями как на этапе клиничко-лабораторной диагностики, так и на этапе топической диагностики.

Инсулинома встречается в 0,8–1 случае на миллион населения в год, чаще в возрасте 40–70 лет, соотношение мужчины/женщины — 2:3. Инсулинома является ортоэндокринной опухолью, т.е.

**Силина
Татьяна Леонидовна**
Silina Tatiana L.
silinatl@mail.ru
silinatl@gmail.com

преимущественно локализуется в поджелудочной железе. Хирургическое лечение инсулиномы приводит к полному или длительному излечению, но в 12–16% случаев выявляются рецидивы [1–4]. Тип хирургического лечения зависит от локализации опухоли по отделам поджелудочной железы и от соотношения инсулиномы с протоковыми и сосудистыми структурами и стенкой кишки. Диагностика инсулиномы представляет свои трудности как на этапе клинико-лабораторной диагностики, так и на этапе топографической диагностики. Клиника инсулиномы определяется неконтролируемой продукцией инсулина, в отечественной литературе обозначаемой термином «органический гиперинсулинизм», в зарубежной литературе также встречается термин «эндогенный гиперинсулинизм». Гиперинсулинизм приводит к гипогликемии, однако гипогликемия может быть вызвана различными заболеваниями, что усложняет диагностику и приводит к удлинению анамнеза. В связи с преобладанием неврологической симптоматики пациенты с инсулиномой нередко первоначально попадают в поле зрения невропатологов и психиатров. Определяющей в клинико-лабораторной дифференциальной диагностике является т.н. «триада Уиппла»: 1) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки; 2) низкий уровень глюкозы крови во

время приступов гипогликемии натошак (ниже 2,2 ммоль/л), 3) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахара. В топической диагностике используются различные методы визуальной диагностики [5], к ним относятся ультразвуковые исследования (УЗИ, ЭндоУЗИ, ИОУЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости с контрастированием. Дополнительно применяют артериально-стимулированный забор крови (АСЗК) в сочетании с ангиографией. При подозрении на инсулиному — наличие образования поджелудочной железы необходимо подтвердить двумя методами топической диагностики. [6–9]. Кроме того важно подчеркнуть, что последним методом визуальной диагностики является интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), для прогнозирования результатов которого желательно на дооперационном этапе выявить опухоль методом, сходным по способу получения изображения — УЗИ или ЭндоУЗИ. Это объясняется тем, что не все инсулиномы удаётся определить пальпаторно и интраоперационным УЗИ [10,11]. Завершающим этапом диагностики является морфологическое исследование операционного материала с обязательным иммуногистохимическим исследованием (ИГХ). Инсулинома чаще является моноклональной опухолью.

Клинический случай

Пациент — женщина 33 лет с жалобами на эпизоды потери сознания, с длительностью анамнеза 5 месяцев.

Первый приступ возник при перерыве в приеме пищи более 8 часов, сопровождался спутанностью сознания, двигательным и речевым возбуждением, купирован приемом пищи. На протяжении 2-х месяцев возникали эпизоды спутанного сознания при длительных перерывах в приеме пищи. При развитии одного из эпизодов пациентка доставлена в районную городскую больницу, учитывая двигательное и речевое возбуждение, была госпитализирована в неврологическое отделение. Выставлен диагноз «Дисциркуляторная энцефалопатия 1 ст в вертебробазиллярном бассейне. Конверсионные нарушения». По данным медицинской документации зафиксирована гликемия 2,5 ммоль/л. Спутанность сознания купирована введением внутривенно 40% глюкозы. Впоследствии пациентка обследована в эндокринологическом отделении: гликемия в течение суток от 3,4 ммоль/л до 4,8 ммоль/л, HbA1C (гликозилированный гемоглобин) — 3,5%. В связи с подозрением на органический гиперинсулинизм, в условиях стационара была проведена проба с голоданием: длительность ее составила 24 часа, зафиксирована гипогликемия 1,6 ммоль/л на фоне потери сознания пациенткой. Однако, уровень ИРИ (иммунореактивный инсулин) составил 11,41 мкЕд/мл, С-пептид — 1,71 нг/мл, соотношение ИРИ/глюкоза — 0,39 (норма менее 0,4). Таким образом, органический гиперинсулинизм не был подтвержден. При проведении УЗИ и МСКТ органов брюшной полости объемных образований

поджелудочной железы выявлено не было. Пациентка направлена в ФГБУ ЭНЦ для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При госпитализации в ФГБУ ЭНЦ повторно проведена проба с голоданием: длительность — 19 часов, прекращена при гликемии 1,5 ммоль/л, клинически у пациентки спутанность сознания, заторможенность, потливость. Уровень ИРИ, С-пептида и глюкозы представлены в таблице № 1. После внутривенного введения 60 мл 40% глюкозы состояние пациентки нормализовалось. Однако соотношение ИРИ/глюкоза составило 0,13, что вновь поставило диагноз органического гиперинсулинизма под сомнение.

Для исключения гиперсекреции проинсулина выполнено исследование образца крови, взятой по окончании пробы. Проинсулин составил 13,50 пмоль/л (референсный интервал 1,28–3,84). Диагностический уровень проинсулина при органическом гиперинсулинизме — выше 5 пмоль/л. Таким образом, у пациентки была доказана гиперсекреция проинсулина как причина гипогликемических состояний.

Пациентке исключён МЭН-синдром: результаты лабораторного обследования представлены в таблице № 2, при УЗИ патологии околощитовидных желез не выявлено.

Дальнейшее инструментальное обследование было направлено на проведение топической диагностики инсулиномы. При МСКТ с контрастированием — объемных образований поджелудочной железы не выявлено. При УЗИ определено гипохогенное образование до 1,1 см. на границе тела

Время измерения	8.30	11.00	13.00–15.30	16.30–17.00	17.30–19.00	20.00–21.00	22.00–23.00	00.00–2.15	3.00–3.20	6.00
Гликемия	3.0	3.2	2.4 2.6 2.1 2.5	1.9 2.1	2.5 2.1 2.0	2.5 2.2	2.6 2.2	2.0 2.0 1.8 1.7 1.9	1.6 1.5 *	4.4
ИРИ**	10,86								3.86	
С-пептид ***	2.31								1.46	

Таблица 1.
Гликемический профиль и гормональные показатели на пробе с голоданием

Примечание:
* проба прекращена
** референсный интервал — 2.3–26.4 мкЕд/мл
*** референсный интервал — 1.1–4.4 нг/мл

Показатель	Значение	Референсный интервал	Ед. измерения
Пролактин	303.6	90–540	мЕд/л
Паратгормон	53.47	15–65	пг/мл
Кальций ионизированный	1.23	1.03–1.29	ммоль/л
Фосфор	0.98	0.74–1.52	ммоль/л
Кальций общий	2.31	2.1–2.55	ммоль/л

Таблица 2
Показатели гормонов и фосфорно-кальциевого обмена.

и хвоста поджелудочной железы, по задней её поверхности. (рис. 1)

Для уточнения топической диагностики и оперативного лечения пациентка переведена в ГКБ№ 1 им Н.И. Пирогова г. Москвы. При ЭндоУЗИ в поджелудочной железе было выявлено два образования: одно — выявленное при транскутанном УЗИ, на границе тела и хвоста поджелудочной железы, по задней поверхности (рис. 2), второе — не выявленное при транскутанном УЗИ, образование перешейка, по передней поверхности поджелудочной железы (рис. 3). В связи с расхождением результатов УЗИ и ЭндоУЗИ было решено провести повторное ЭндоУЗИ с контрастным усилением, при котором была доказана гиперваскуляризация образования перешейка по отношению к окружающей паренхиме (рис. 4). Кроме того, образование перешейка определялось при эластографии (рис. 5) как плотное образование. Данных характеристик у очагового образования хвоста поджелудочной железы не отмечено.

Пациентке проведена успешная лапароскопическая энуклеация инсулиномы перешейка (рис. 6) с предварительным интраоперационным

лапароскопическим УЗИ (рис. 7). Макропрепарат представлен на рис. 8.

При микроскопическом исследовании определен аденоподобный вариант нейроэндокринной опухоли (рис. 9 А). При иммуногистохимическом исследовании с антителами к инсулину была выявлена неравномерная, в основном по периферии цитоплазмы клеток и более выраженная по периферии опухоли экспрессия инсулина (рис. 9 Б) и более равномерно распределенная по цитоплазме клеток экспрессия проинсулина (рис. 9 В). Индекс пролиферации Ki67 (клон М1В-1) в разных участках опухоли варьировал от 3 до 6%, в среднем составил 4%. Заключение: высокодифференцированная проинсулин-инсулин продуцирующая нейроэндокринная опухоль — инсулинома, Grade 2.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на динамическое наблюдение эндокринологом по месту жительства. В течение 2х месяцев ежедневный мониторинг уровня глюкозы крови составил: натощак утром 5,5ммоль/л, в обед 5,8–6,2ммоль/л, вечером 5,9–6,0ммоль/л.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки была нейроэндокринная опухоль перешейка поджелудочной железы с преимущественной гормональной продукцией проинсулина и незначительной — инсулина, что и определило трудности, возникшие на этапе клиничко-лабораторной диагностики. Топическая диагностика также была затруднена: КТ не выявило образований поджелудочной железы, а при УЗИ было заподозрено образование задней поверхности железы на границе тела и хвоста. Вторым методом, который мог бы подтвердить наличие данного образования, было выбрано ЭндоУЗИ. Однако ЭндоУЗИ выявило образование совсем в другом отделе железы и по другой её поверхности (передняя поверхность, перешеек). Образование, выявленное при УЗИ, также было выявлено при ЭндоУЗИ.

С учётом известного по нашему собственному опыту разнообразия эхографических признаков инсулином [12–16], мы решили прибегнуть к более достоверной методике — ЭндоУЗИ с контрастным усилением, подтвердившим наличие нейроэндокринной опухоли в перешейке поджелудочной железы. Все последующие исследования — ИОУЗИ, гистология, ИГХ, нормогликемия в динамике после энуклеации инсулиномы — подтвердили верность эндосонографического диагноза. Однако остаётся открытым вопрос о природе очагового образования на границе тела и хвоста по задней поверхности поджелудочной железы. Настораживает тот факт, что у второй пациентки, при ЭндоУЗИ с контрастированием по поводу инсулиномы, определен иной рисунок распределения контраста в опухоли. Подобные различия в васкуляризации

нейроэндокринных опухолей, определяемые при ЭндУЗИ с контрастированием, отмечены и нашими японскими коллегами [17]. С учётом возможности наличия множественных инсулином,

даже при отсутствии МЭН-I синдрома, данная пациентка требует пристального динамического наблюдения, несмотря на продолжительную нормогликемию.

Заключение

В представляемом клиническом случае мы столкнулись с трудностями как на клинико-лабораторном этапе диагностики, так и на этапе топической диагностики инсулиномы. ЭндУЗИ

с контрастированием явилось единственным методом диагностики, корректно выявившим инсулиному перешейка поджелудочной железы на дооперационном этапе.

Литература

1. Grant C. S. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia //Endocrinology and metabolism clinics of North America. — 1999. — Т. 28. — № . 3. — С. 533–554.
2. Chatziioannou A. et al. Imaging and localization of pancreatic insulinomas //Clinical imaging. — 2001. — Т. 25. — № . 4. — С. 275–283.
3. Thompson G. B. et al. Reoperative insulinomas, 1927 to 1992: an institutional experience //Surgery. — 1993. — Т. 114. — № . 6. — С. 1196–204; discussion 1205–6.
4. Simon D. et al. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indications and operative strategy //World journal of surgery. — 1998. — Т. 22. — № . 7. — С. 666–672.
5. Дедов И. И., Кривко А. А., Силина Т. Л., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Методические рекомендации. «Инсулинома». Москва. 2013, издательство «АдамантЪ» 45 с.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пронин В. С. и соавт. Клиника и диагностика эндокринных нарушений — М: Триада — 2005 г.
7. Лавин Эндокринология — М: Практика —1999 г.
8. Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Медицина- 2001 г.
9. Майстренко Н. А., Курыгин А. А., Хижа В. В. Диагностика и лечение инсулиномы //Анналы хирургической гепатологии. — 2010. — Т. 3. — С. 11.
10. Richards M. L. et al. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma //Surgery. — 2002. — Т. 132. — № . 6. — С. 1040–1049.
11. Hiramoto J. S. et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas //Archives of Surgery. — 2001. — Т. 136. — № . 9. — С. 1020–1026.
12. Силина Т. Л. и др. Эндосонография в предоперационной диагностике инсулиномы //Эндокринная хирургия. — 2007. — № . 1. — С. 19–23.
13. Силина Т. Л. и др. Задачи и возможности эндоскопического ультразвукового исследования в дооперационной топической диагностике инсулиномы поджелудочной железы //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № . 10.
14. Silina T. et al. Endoscopic Ultrasound of 66 Insulinomas //Neuroendocrinology. — Allschwilerstrasse10, CH-4009 Basel, Switzerland: Karger, 2010. — Т. 92. — №. 1. — С. 58–58.
15. Silina T. et al. Mathematical method for objective estimation of endoscopic ultrasound images of pancreatic insulinomas //Gastrointestinal Endoscopy. — 2009. — Т. 69. — № . 2. — С. S257.
16. Silina T. The Statistical Analysis of the EUS-Features of Insulinomas //Endoscopy. — 2011. — Т. 43. — №. S03. — С. A122.
17. Ishikawa T. et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors //Gastrointestinal endoscopy. — 2010. — Т. 71. — № . 6. — С. 951–959.

К статье

Первый опыт эндосонографии с контрастным усилением в случае спорной диагностики инсулиномы поджелудочной железы (стр. 43–46)

Рисунок 1.

Традиционное (чрескожное) УЗИ.

Образование на границе тела и хвоста поджелудочной железы — обозначено звездочками.

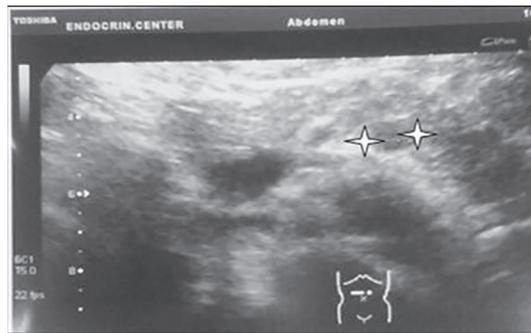
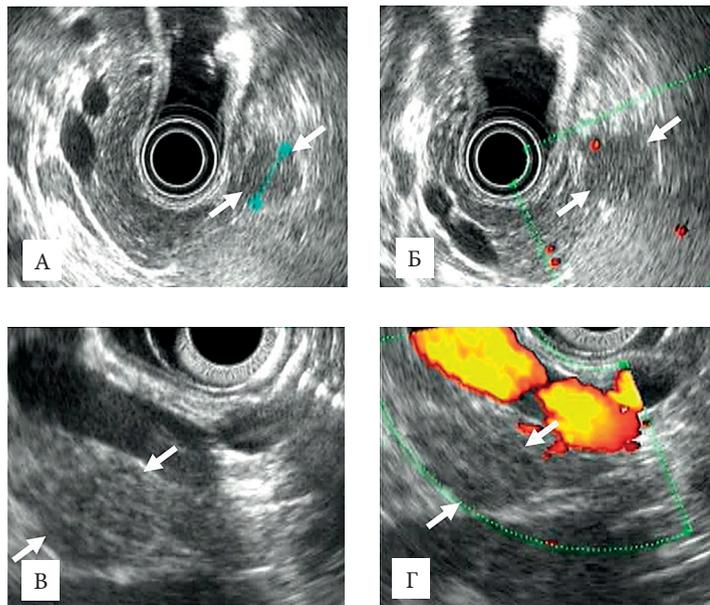


Рисунок 2.

ЭндоУЗИ образования на границе тела и хвоста поджелудочной железы эхоэндоскопами фирмы Олимпас с ультразвуковым блоком EU-ME1.

А, Б — Эхоэндоскоп GF-UE160 (с радиальным датчиком).
В, Г — Эхоэндоскоп GF-UCT 140 (с конвексным датчиком).
Образование обозначено стрелками. При доплерографии кровотока в образовании не определено (Б, Г).



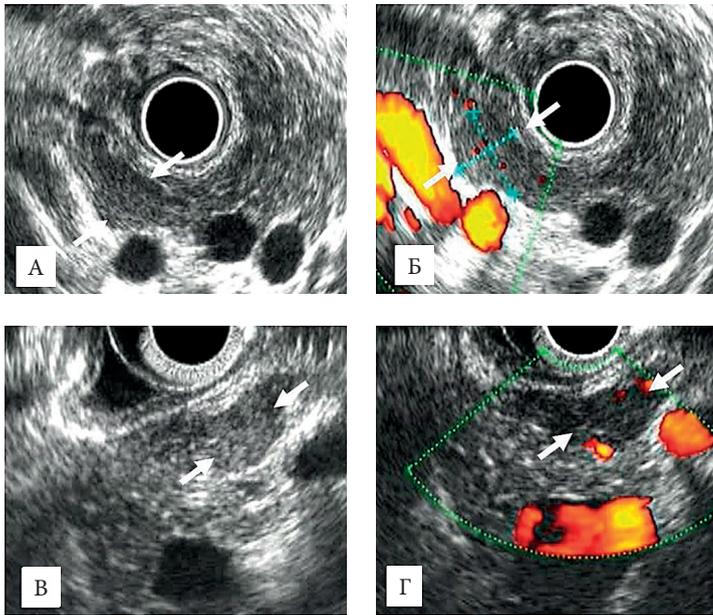


Рисунок 3.
ЭндоУЗИ образования в перешейке поджелудочной железы эхоэндоскопами фирмы Олимпас с ультразвуковым блоком EU-ME1. А, Б — Эхоэндоскоп GF-UE160 (с радиальным датчиком). В, Г — Эхоэндоскоп GF-UCT 140 (с конвексным датчиком). Образование обозначено стрелками. При доплерографии сигнал в образовании сомнителен (Б, Г).

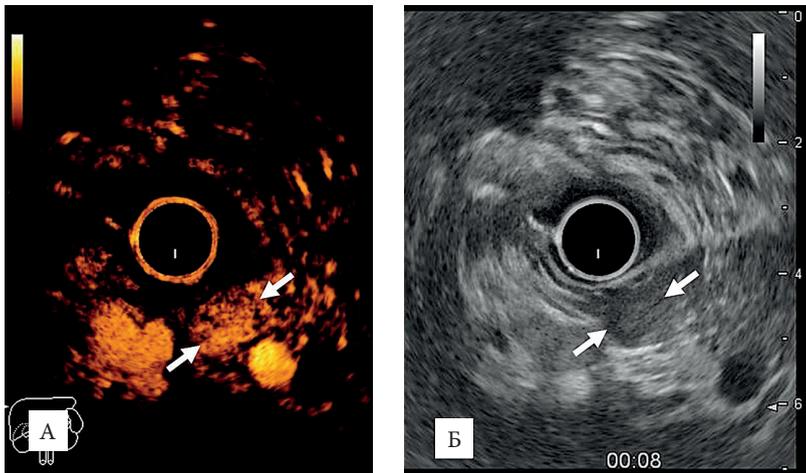


Рисунок 4.
ЭндоУЗИ с контрастным усилением образования в перешейке поджелудочной железы. А — исследование на 8 секунде после внутривенного введения контрастного препарата при использовании функции Contrast на ультразвуковом аппарате HITACHI Noblus с эхоэндоскопом Pentax EG-3670URK (с радиальным датчиком). Б — то же изображение в «серой шкале». Образование обозначено стрелками.

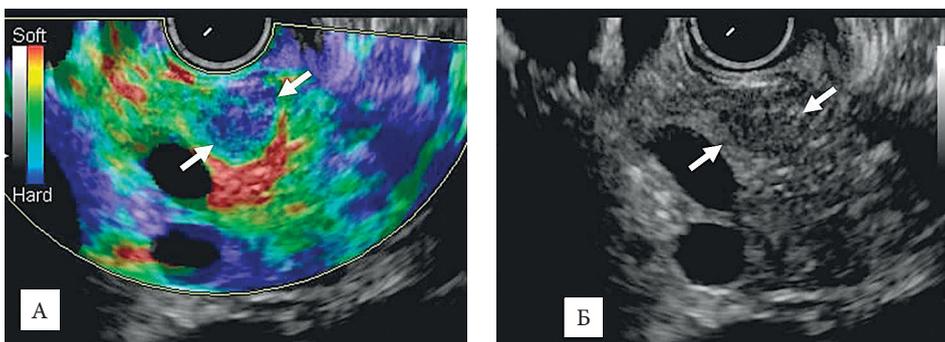


Рисунок 5.
ЭндоУЗИ при использовании функции доплерографии на ультразвуковом аппарате HITACHI Noblus с эхоэндоскопом Pentax EG-3670URK (с радиальным датчиком) образования в перешейке поджелудочной железы. А — образование достоверно плотнее окружающей паренхимы поджелудочной железы. Б — то же изображение в «серой шкале». Образование обозначено стрелками.

Рисунок 6.

Интраоперационное УЗИ.

А, Б — сканирование образования в перешейке поджелудочной железы. Образование обозначено стрелками.

В, Г — при сканировании тела и хвоста поджелудочной железы дополнительных образований не выявлено.

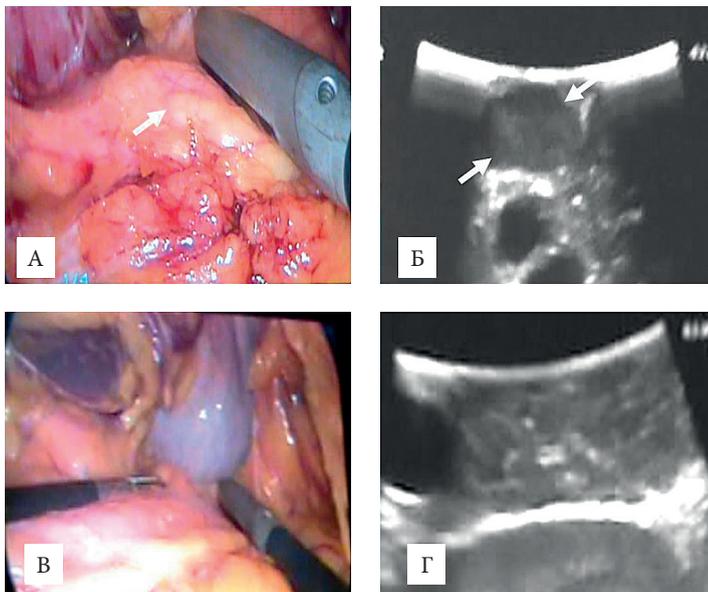


Рисунок 7.

Лапароскопическая энуклеация образования в перешейке поджелудочной железы.

А — визуализация, Б — начало энуклеации, В — подтягивание на держалке, Г — общий вид после энуклеации.

Образование обозначено стрелками.

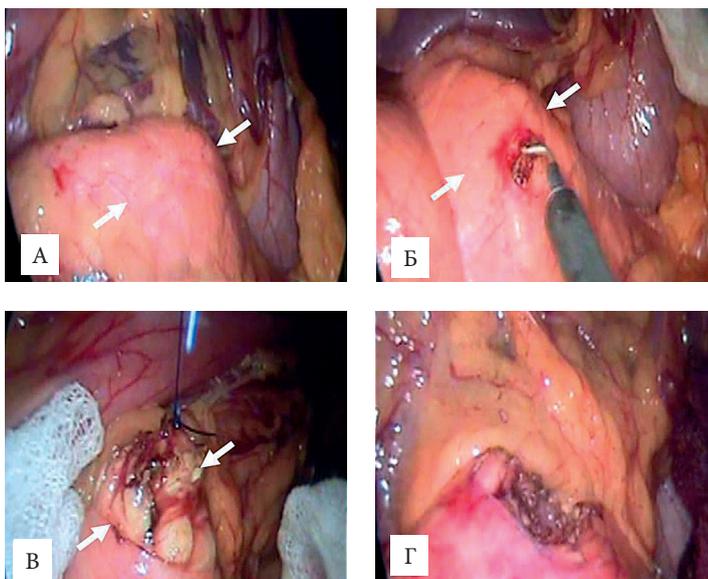
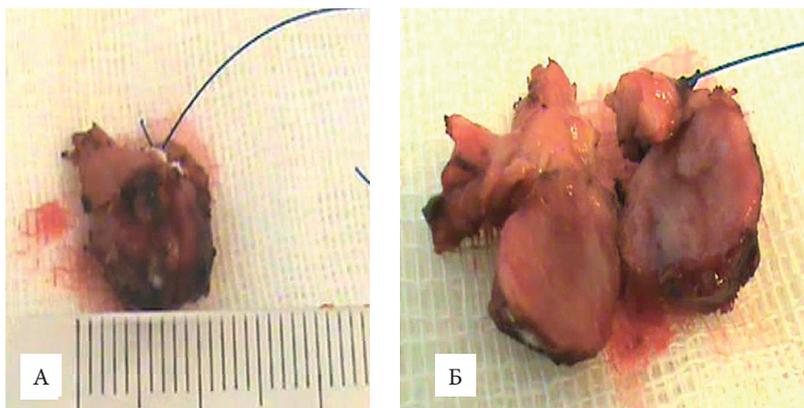


Рисунок 8.

Энуклеированная опухоль перешейка поджелудочной железы.

Опухоль инкапсулирована, округлой формы, диаметром ок. 1см, красноватого цвета. А — общий вид, Б — опухоль на разрезе.



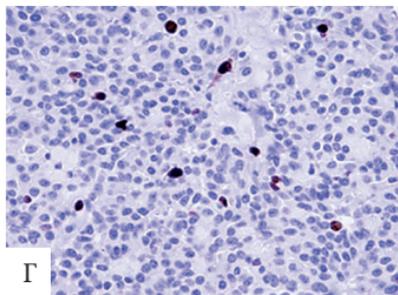
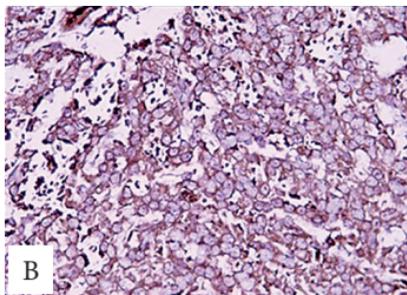
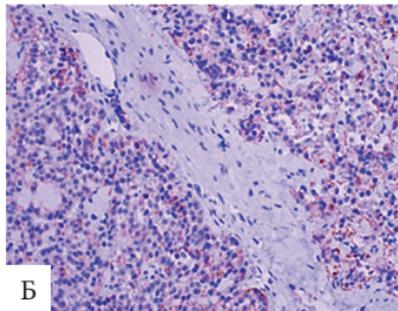
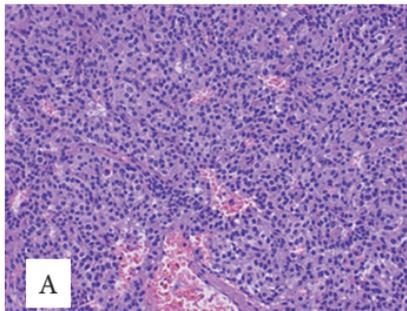


Рисунок 9.

Инсулинома с повышенной продукцией проинсулина, Grade 2. Опухоль солидно-трабекулярного строения (А). Слабо выраженная экспрессия инсулина (Б) и выраженная экспрессия проинсулина (В) в клетках опухоли. Экспрессия в ядрах клеток ядерного протеина пролиферирующих клеток Ki67 (средний индекс Ki67=4%). А. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$. Б-Г. Иммуногистохимическая реакция с антителами к инсулину, проинсулину и Ki67 (клон MIB-1), ув. соответственно 250, 400 и 400.