



**Андижанский
государственный
медицинский
институт**

**Лекция_12: ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННОЙ
ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.**

**Lecture_12: Tumors of the endocrine part of the
pancreas and gastrointestinal tract.**

ПЛАН

1. Анатомия и физиология эндокринной части поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта.
2. Общая характеристика эндокринных опухолей поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и методы обследования больных.
3. Гиперплазия островков поджелудочной железы
4. Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)
5. Глюкагонома
6. Випома (синдром Вернера—Моррисона)

Анатомия и физиология эндокринной части поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта.

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, на уровне L_i—L_{ii}, лежит поперечно, начинаясь от двенадцатиперстной кишки до ворот селезенки и имеет размеры 10—20x5—10x3—5 см и массу около 100 г. Эндокринная часть поджелудочной железы (ПЖЖ) представлена панкреатическими островками Лангерганса. Островки Лангерганса (общее число 1—2 млн) рассеяны во всех отделах ПЖЖ, при этом их больше в хвостовой части. Островок имеет диаметр около 100—200 мкм и состоит из 100—200 эндокринных клеток. Крово-снабжается ПЖЖ передней и задней верхними панкреатодуоденальными артериями (ветви гастродуоденальной артерии), нижней панкреатодуоденальной артерией (ветвь верхней брыжеечной артерии), а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Иннервация ПЖЖ осуществляется блуждающими нервами и симпатическими нервами из чревного сплетения.

Эндокринная часть ПЖЖ функционирует в тесной физиологической связи с одиночными гормонпродуцирующими клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. Такое функциональное единство позволило объединить эндокринные клетки ПЖЖ и ЖКТ в гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему. Эта система является функционально ассоциированным комплексом, состоящим из эндокринного аппарата поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, который осуществляет координацию процессов пищеварения, клеточного метаболизма и эндогенного синтеза его основных субстратов в соответствии с конкретными физиологическими потребностями.

По суммарной массе эндокринпродуцирующих клеток эндокринная часть поджелудочной железы и кишечные эндокриноциты являются самой крупной «эндокринной железой» человеческого организма. На основании единства эмбрионального происхождения, а также биохимических и гистохимических свойств эти клетки принято объединять в APUD (от англ, amine precursor uptake and decarboxylation — захват предшественников аминов и их декарбоксилирование) — АПУД-систему.

Отличительными особенностями клеток АПУД-системы являются:

- способность синтезировать, декарбоксилировать и запасать предшественники ароматических аминов;
- высокая активность холинэстеразы, эстеразы и глицеринфосфатде-гидрогеназы;
- происхождение из нервной хорды и вентрального нервного гребня;
- специфические иммуногистохимические маркеры: нейронспецифическая энолаза (NSE), хромогранин, синаптофизин;
- развитие морфологически схожих опухолей, которые продуцируют структурно родственные гормоны; частое образование этих опухолей одновременно в нескольких местах с развитием при этом разнообразных клинических синдромов, которые определяются как неконтролируемой продукцией гуморальных факторов (гормонов), так и собственно опухолевым процессом (рост, метастазирование).

Впервые концепция существования АПУД-системы была выдвинута А. Пирсом в 1968 г. К АПУД-системе, помимо панкреатических и кишечных эндокринных клеток, относят клетки аденогипофиза, паратиреоциты, С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы, мозговое вещество надпочечников и экстраадреналовую хромоаффинную ткань, а также эндокринные клетки дыхательного тракта. Становится понятным, что широко используемый термин «апудома» (опухоль, происходящая из клеток АПУД-системы), принципиально применим к новообразованиям большинства эндокринных желез. В связи с этим в клинической практике становится более употребим термин «эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ», или «гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли». Преимущественно именно эти опухоли и будут рассматриваться в данной главе.

Т а б л и ц а 13.1. Основные клетки и гормоны островков Лангерганса

Тип клеток	Содержание в островке, %	Гормон	Основная функция гормона
а (или А)	20	Глюкагон	Стимулирует глюконеогенез, гликогенолиз, протеолиз, липолиз, секрецию инсулина 0- клетками
Р(или В)	75	Инсулин	Универсальный анаболический гормон. Обеспечивает поступление глюкозы и аминокислот в инсулинзависимые ткани (мышечная жировая), активирует гликолиз и гликогеногенез в печени, стимулирует ли- погенез в жировой ткани, подавляет- кетогенез и секрецию глюкагона
8(или D)	3—5	Соматостатин	Подавляет секрецию большинства известных гормонов, желудочную кислотопродук- цию, экзокринную секрецию ПЖЖ и моторику кишечника (универсальное ингибирующее действие)
PP (или F)	<2	Панкреати- ческий по- липептид	Потенциальный ингибитор панкреатической секреции и печеночного глюконеогенеза

Основными продуктами секреции панкреатических островков Лангерганса являются инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид (табл. 13.1).

Инсулин является полипептидным гормоном, продуцирующимся Р-клетками островков Лангерганса в виде предшественника проинсулина, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в биологически активный инсулин. Физиология инсулина и глюкагона подробнее обсуждается в главе 10. Дефицит или нарушение механизма действия инсулина приводит к самому распространенному эндокринному заболеванию — сахарному диабету. Следует отметить, что сахарный диабет является единственно клинически значимой патологией, при которой имеется дефицит гормона островков Лангерганса. Другие известные на сегодняшний день заболевания эндокринной части поджелудочной железы патогенетически связаны с избытком панкреатических гормонов.

Глюкагон — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, в молекуле которого отсутствуют дисульфидные связи. Физиологически и иммунологически глюкагон аналогичен энтероглюкагону, продуцируемому эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки. Синтезируется глюкагон в виде крупной молекулы-предшественника — проглюкагона. Лишь 30—40 % иммунореактивного глюкагона плазмы приходится на долю панкреатического глюкагона. Остальная часть — это более крупные молекулы, лишенные биологической активности.

Соматостатин представляет собой циклический полипептид, секретирующийся D клетками поджелудочной железы в виде крупного прогормона. Окончательный продукт состоит из 14 аминокислотных остатков. Свое название соматостатин получил в связи с тем, что вначале был выделен из гипоталамуса как фактор, ингибирующий секрецию гормона роста.

Значительно большее число гормонов по сравнению с эндокринной частью ПЖЖ секретирует желудочно-кишечный тракт. Как это ни парадоксально, но термин «гормон» (от греч. *hormao* — возбуждаю, привожу в действие) был впервые использован У.Бейлисом и С.Старлингом в 1902 г., когда они описывали активность секретина — пептида, выделенного из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, который стимулировал секрецию панкреатического сока при внутривенном введении. На сегодняшний день описано более 20 типов гормонпродуцирующих клеток ЖКТ и более 50 продуктов их секреции (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Топография некоторых гормонпродуцирующих клеток эндокринной системы ПЖЖ и ЖКТ и их продукты

Тип клеток	Основной продукт секреции	Основная локализация гормонпродуцирующих клеток			
		ПЖЖ	желудок	Тощая кишка	подвздошная кишка
a	Глюкагон	+	—	—	—
p	Инсулин	+	—	—	—
b	Соматостатин	+	+	+/-	+/- ...
pp	Панкреатический полипептид	+	—	—	■ —
G	Гастрин	—	+	+	+/-
I	Холецистокинин-панкреозимин	—	—	+	+/-
S	Секретин	—	—	+	+/-
Mo	Моталин	—	—	+	+/-
N	Нейротензин	—	—	+/-	+

Если суммировать имеющиеся на сегодняшний день представления о физиологической роли кишечных и панкреатических гормонов, то в основном она состоит в регуляции процессов пищеварения (все желудочно-кишечные гормоны), клеточного метаболизма (инсулин) и эндогенного синтеза его основных субстратов (инсулин, глюкагон). Эндокринная система ЖКТ и ПЖЖ имеет сложнейшую систему внутренней гуморальной регуляции: большинство из описанных гормонов, помимо внешних эффектов, тем или иным образом влияют на секрецию других. Многие желудочно-кишечные гормоны и пептиды, помимо ЖКТ, обнаруживаются в головном мозге.

Таблица 13.3. Желудочно-кишечные гормоны семейства секретина

Гормон	Локализация гормон-секретирующих клеток	Функция
Секретин ВИП ЖИП	S-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки D1-клетки поджелудочной железы и тонкой кишки K-клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки	Стимулятор секреции панкреатического сока. Его секрецию стимулирует попадание в кишечник кислого желудочного содержимого. Контролирует поступление жидкости в просвет кишечника и работу его сфинктеров, в высоких концентрациях стимулирует продукцию панкреатического и кишечного сока. Подавляет сократительную и секреторную активность желудка, потенцирует стимулирующий эффект глюкозы на β -клетки островков Лангерганса

Панкреатические и желудочно-кишечные гормоны представляют собой гетерогенную группу гуморальных факторов. Часть из них, как, например, гастрин, секретин, мотилин, холецистокинин, соответствует классическому понятию «гормон» (гуморальный фактор, оказывающий действие на отдаленные от него структуры). Другие гормоны действуют паракринно и нейрокринно, т.е. как ложные нейромедиаторы. Нейрокринными свойствами обладают вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин, вещество Р, соматостатин и др.

Семейства близкородственных желудочно-кишечных гормонов и пептидов имеют много общего в химической структуре и физиологических функциях. На основании этого было предложено подразделение желудочно-кишечных гормонов на 3 семейства: секретина, гастрин и панкреатического полипептида.

К *семейству секретина* (табл. 13.3) относятся секретин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), глюкагон (энтероглюкагон) и желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). Гормоны семейства секретина имеют много идентичных аминокислотных участков и в 6-м положении все имеют фенилаланин.

Семейство гастрин объединяет гастрин и холецистокинин-панкреозимин (ХКП), имеющие аналогичную последовательность пяти С-терминальных аминокислот (табл. 13.4).

Гормон	Локализация гормонсекретирующих клеток	Функция
Гастрин	G-клетки желудка и двенадцатиперстной кишки	Стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка. Его секреция стимулируется попаданием в желудок пептидов и аминокислот
ХКП	1-клетки двенадцатиперстной и тощей кишки	Стимулирует контрактильную активность желчного пузыря и экзокринную секрецию ПЖЖ, замедляет процесс эвакуации желудочного содержимого, усиливает моторику кишечника

Таблица 13.4. Желудочно-кишечные гормоны семейства гастрин

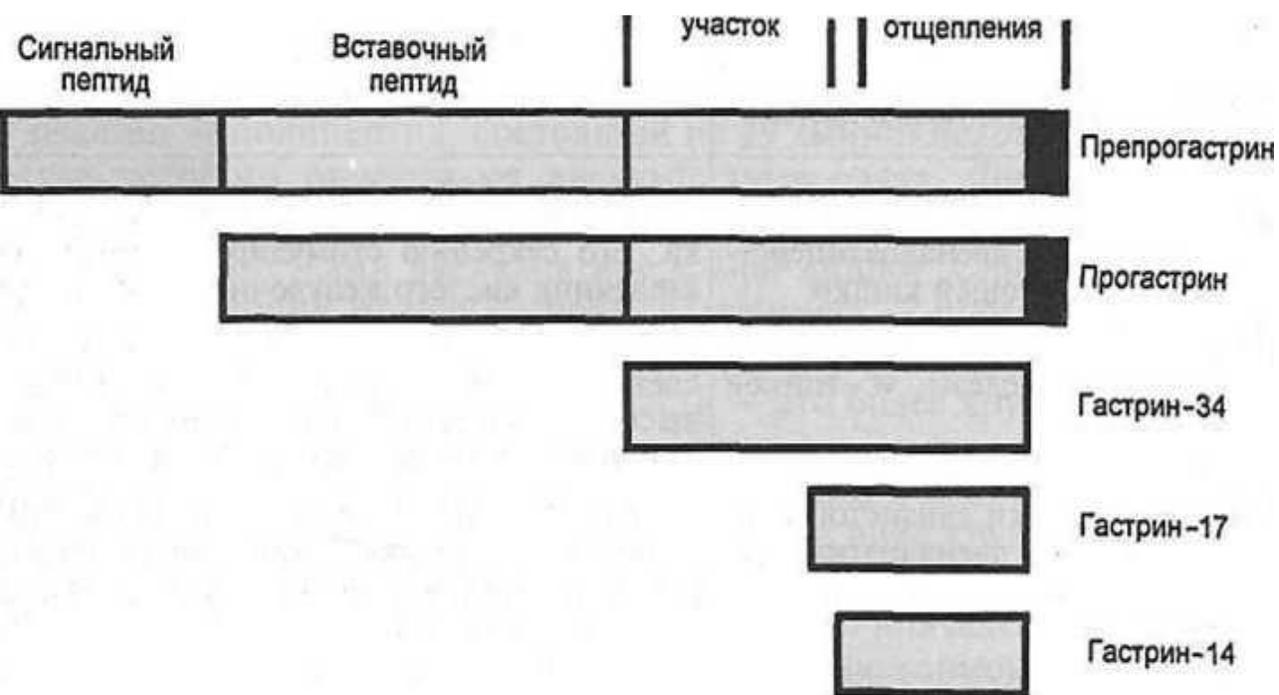


Рис. 13.1. Предшественники и молекулярные формы гастрина.

Гастрин является наиболее гетерогенным по структуре кишечным гормоном, что необходимо помнить при определении различными методами его уровня в плазме. Первыми предшественниками биологически активных гормонов являются препрогастрин и прогастрин. Сам гастрин присутствует в плазме как минимум в трех основных формах: гастрин-34, гастрин-17 и гастрин-14, которые объединяют последовательность 14 С-концевых аминокислот (рис. 13.1). Каждая форма, кроме того, может существовать и в сульфатированном виде. Главным стимулятором желудочной секреции считается гастрин-17. Гастрин-34 циркулирует в плазме крови в значительно большей концентрации и имеет больший период полураспада. С-концевой пентапептид аминокислотной последовательности гастрин (пентагастрин) обладает всеми биологическими свойствами гастрин, но его биологическая активность в 10 раз меньше таковой для последнего. Последними пятью аналогичными аминокислотами определяется и гомология гастрин и холецистокинин-панкреозимина.

Общая характеристика эндокринных опухолей поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и методы обследования больных

Эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта являются достаточно редкими заболеваниями: частота новых случаев составляет от 0,4 до 1,5 на 100 000 жителей. При этом следует отметить, что в 2 % случаев всех аутопсий встречаются мелкие функционально неактивные эндокринные опухоли в червеобразном отростке и ПЖЖ. В настоящее время описано около 19 типов кишечных и панкреатических эндокринных опухолей и более 40 продуктов их секреции. Большинство опухолей, в том числе и так называемые функционально неактивные, обладает мультигормональной секрецией, но развитие эндокринного синдрома определяется преимущественной выработкой какого-то одного гормона. Опухоли различаются не только по типу продукции того или иного гормона, но и по характеру опухолевого роста. За исключением инсулином, в основном речь идет о злокачественных опухолях, однако по сравнению с другими злокачественными новообразованиями рост эндокринных кишечных и панкреатических опухолей чаще бывает относительно медленным. Пятилетняя выживаемость составляет около 50 %. Основными эндокринными опухолями ЖКТ и ПЖЖ являются инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, випомы, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома, и функционально неактивные эндокринные опухоли (табл. 13.5).

Таблица 13.5. **Важнейшие эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта**

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация первичной опухоли	Секретируемые гормоны	Доля злокачественных опухолей, %
Инсулинома	Тощаковый гипогликемический синдром	Поджелудочная железа	Инсулин	<5
Гастроинома (синдром Золлингера—Эллисона)	Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, рецидивирующие язвы, понос	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90
Випома (синдром Вернера-Моррисона)	Водянистая диарея, гипокалиемия, пониженная кислотность	Поджелудочная железа, симпатический ствол	Вазоактивный интестинальный пептид	>75
Глюкагонома	Некролитическая мигрирующая эритема	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50
Карциноид	Приливы, абдоминалгии, бронхokonстрикция, диарея	Тонкая кишка	Серотонин, простагландины, тахикинины, гистамин	100
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствуют	>90

При световой микроскопии эндокринные опухоли ЖКТ и ПЖЖ распознаются благодаря типичному солидному или трабекулярному строению, а также по мономорфным, мелким, круглым клеткам с одинаковыми ядрами. Идентификация продуктов опухолевой секреции осуществляется иммуногистохимически. Все опухоли, в том числе и функционально неактивные (не производящие клеточно-специфические продукты), могут быть отнесены к этой группе при выявлении цитозольных маркеров АПУД-системы — хромогранина, нейронспецифической энолазы (NSE), синаптофизина. В настоящее время чаще пользуются гистологической классификацией эндокринных опухолей ПЖЖ, в которой учтены величина опухоли, функциональная активность (гормонсекретирующая способность), наличие сосудистой инвазии и степень дифференцировки (табл. 13.6). Опухоли, размер которых превышает 2 см, имеют метастазы в 60 % случаев.

Таблица 13.6. Гистологическая классификация эндокринных опухолей ПЖЖ [Carella C., 1994]

Клинико-морфологическая характеристика	Функциональная активность, инвазия в сосуды	Размер
<p>Доброкачественная</p> <p>Доброкачественная или низкоклеточная</p> <p>Низкоклеточная</p> <p>Высококлеточная</p>	<p>Функционально активная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды</p> <p>Функционально неактивная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды</p> <p>Функционально активная, хорошо дифференцированная опухоль без прорастания в сосуды</p> <p>Функционально неактивные, хорошо дифференцированные опухоли без прорастания в сосуды</p> <p>Функционально активные опухоли с прорастанием в сосуды</p> <p>Функционально неактивные опухоли с прорастанием в сосуды</p> <p>Функционально активные и неактивные, низкодифференцированные или мелкоклеточные опухоли</p>	<p>Инсулинома <2 см</p> <p>Другие¹ <1 см</p> <p><2 см</p> <p>Инсулинома 2—3 см</p> <p>Другие¹ 1—2 см 2—3 см</p> <p>Инсулинома >3 см</p> <p>Другие¹ >2 см</p> <p>>3 см</p>

Другие функционально активные опухоли (гастринома, вилома, глюкагонома, карциноид и др.)

При наличии метастазов или инвазивного роста речь идет о низкоквалифицированных нейроэндокринных карциномах.

Этиология спорадических эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ неизвестна. Для ряда опухолей, встречающихся при синдромах множественных эндокринных неоплазий (см. далее), выявлены специфические генетические маркеры.

Несмотря на то что эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ на основании морфологических свойств и происхождения объединены в одну группу, их клиническая картина будет существенно различаться.

Клиническая картина панкреатических и кишечных эндокринных опухолей будет определяться:

- бесконтрольной (автономной) гиперсекрецией синтезируемых гормонов,
- инвазивным ростом и метастазированием.

Различия клинической картины определяются синдромом гиперсекреции того или иного гормона. Так, для инсулиномы характерен гипогликемический синдром, для гастриномы — рецидивирующие язвы, для карциноидного синдрома — диарея, приливы, бронхообструктивный синдром. Таким образом, на основании данных клинической картины может быть заподозрен синдром гиперпродукции того или иного гормона (инсулина, гастрина и пр.). Следующим этапом является лабораторное подтверждение наличия этого синдрома. Так, при тощаковом гипогликемическом синдроме для подтверждения диагноза органического гиперинсулинизма проводят пробу с голоданием, при рецидивирующих язвах исследуют кислотность желудочного сока и уровень гастрина, при подозрении на карциноидный синдром исследуют уровень суточной экскреции с мочой 5-гидроксииндол-уксусной кислоты (5-ГИУК). После лабораторного подтверждения наличия гиперпродукции того или иного гормона проводят топическую диагностику опухоли (схема 13.1).

В ряде случаев диагноз эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ устанавливается при скрининговом обследовании для выявления синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Так, при установлении диагноза первичного гиперпаратиреоза пациенту показано активное обследование для исключения островково-клеточных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы. В ряде случаев на первый план в клинической картине выступают симптомы метастазирования и инвазивного роста опухоли. В первую очередь это характерно для функционально неактивных опухолей, которые клинически проявляются как аденокарциномы и другие опухоли органов брюшной полости. В данном случае диагноз эндокринной опухоли, как правило, устанавливается ретроспективно или при гистологическом исследовании биоптата.

Топическая диагностика эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ строится на единых принципах. Ее задачей является не только определение локализации, но и выявление характера, стадии и темпов прогрессирования опухолевого процесса. На сегодняшний день имеются следующие методы топической диагностики.

- Ультразвуковое исследование:
- трансабдоминальное (стандартное),
- эндоскопическое (датчик устанавливается на эндоскоп),
- интраоперационное (датчик устанавливается по ПЖЖ).
- Томографическое исследование органов брюшной полости: — компьютерная томография (КТ),
- магнитно-резонансная томография (МРТ).

Эндоваскулярные методы:

- ангиография,
- исследование проб портальной венозной крови для определения градиента концентрации гормонов.

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

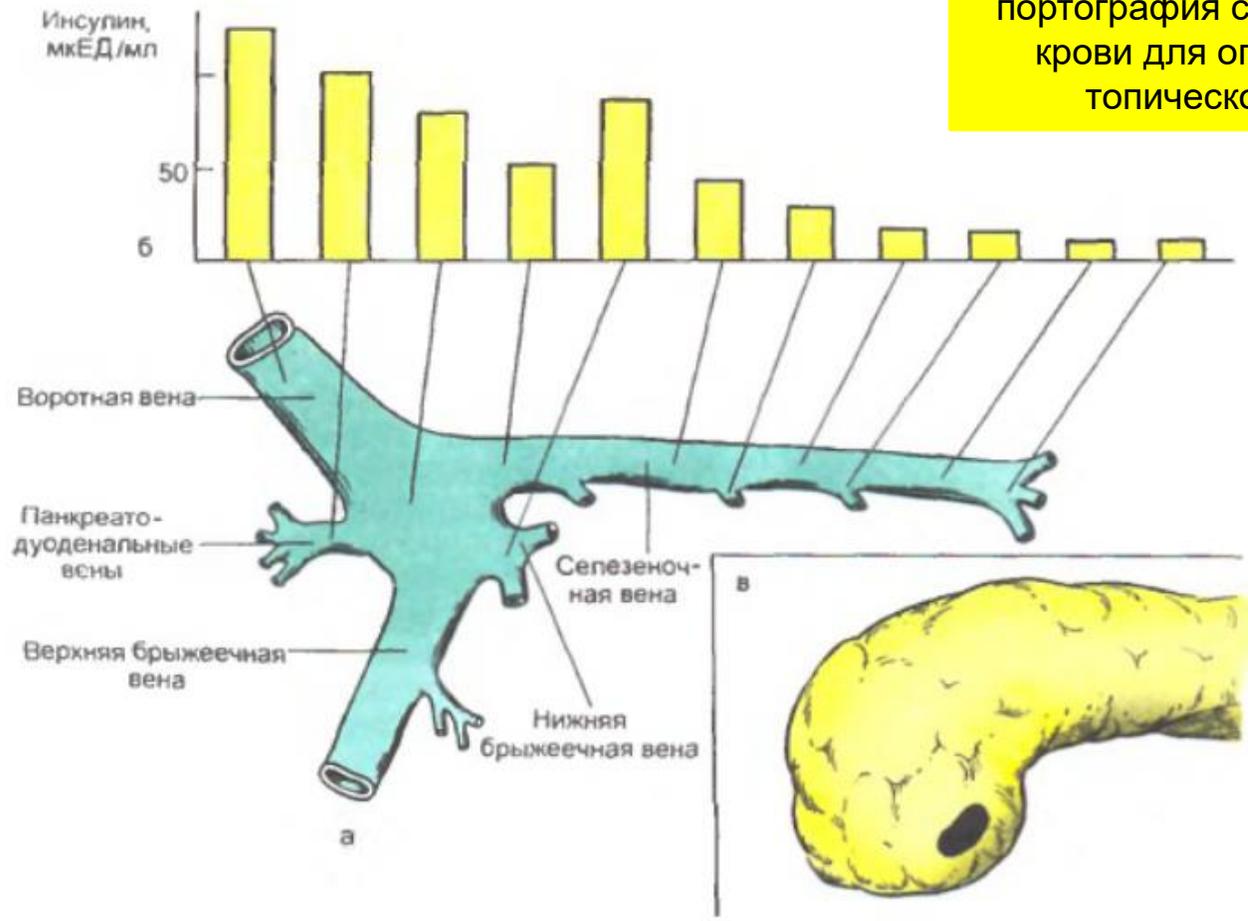
Очень трудны для топической диагностики мелкие опухоли, диаметром 1 см и менее. Чаще всего в данном случае речь идет об инсулиномах и гастриномах. Ценность стандартного УЗИ поджелудочной железы в диагностике этих опухолей очень низка, что связано с недостаточной интенсивностью внутреннего эхосигнала от опухоли. Несколько больше она для КТ и МРТ. Чувствительность эндоваскулярных методов определено больше, но их явным недостатком является инвазивность (табл. 13.7).

Ангиографический метод основан на выявлении гипervasкуляризации новообразований и их метастазов. В артериальной фазе на ангиограмме опухоли определяются гипертрофированная артерия, питающая опухоль, и тонкая сеть сосудов в области очага поражения. Капиллярная фаза характеризуется локальным скоплением контрастного вещества в области новообразования. В венозной фазе выявляется вена, дренирующая опухоль.



Схема 13.1. Алгоритм диагностики эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

Рис. 13.2. Чрескожная чреспеченочная портография с селективным забором венозной крови для определения уровня инсулина в топической диагностике инсулиномы



а — схема портальной системы с указанием точек селективного забора проб крови;
 б — уровень инсулина в соответствующих точках; в — наиболее вероятная локализация инсулиномы — головка поджелудочной железы в области крючковидного отростка.

Метод	Чувствительность, %
Трансабдоминальное УЗИ	10-20
Компьютерная томография	20-40
Селективная ангиография	80-90
Исследование проб портальной венозной крови	80-90
Интраоперационное УЗИ	90

Таблица 13.7. Чувствительность различных методов топической диагностики инсулином

Методика исследования проб портальной венозной крови заключается в катетеризации портальной системы, при этом, если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50 %, это свидетельствует о соответствующей локализации опухоли (рис. 13.2). Самыми чувствительными из неинвазивных методов топической диагностики эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ на сегодняшний день являются эндоскопическое УЗИ и сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов. При первой методике датчик ультразвукового аппарата помещается на эндоскоп и исследование производится непосредственно через кишечную стенку. Чувствительность эндоскопического УЗИ в топической диагностике опухолей, которые не удалось локализовать с помощью трансабдоминального УЗИ и КТ, составляет 80 % (по сравнению с 30 % для ангиографии).

Большинство эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ имеет соматостатиновые рецепторы, на чем базируется метод сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. В данном случае радиоактивная метка (индий-111) вводится в аналог соматостатина длительного действия октреотид. Радиофармпрепарат накапливается в опухолях, содержащих соматостатиновые рецепторы, что позволяет использовать этот метод для топической диагностики первичных опухолей и их метастазов, послеоперационного контроля за радикальностью.

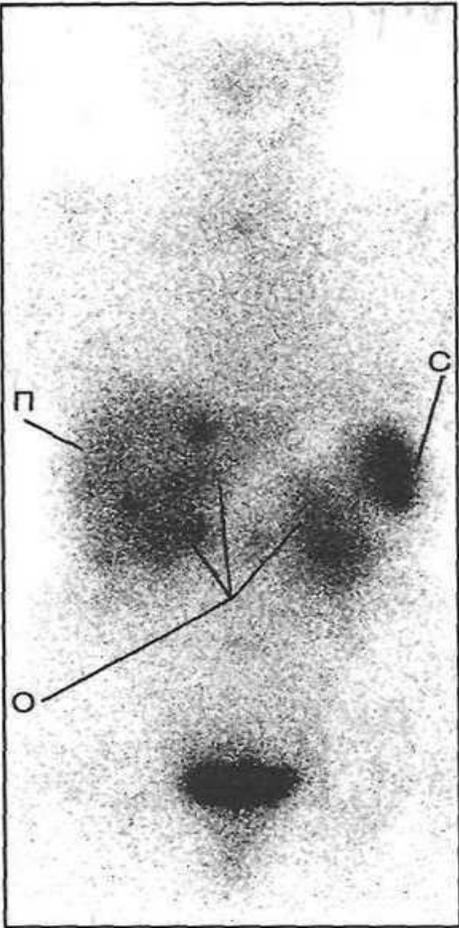


Рис. 13.3. Сцинтиграмма соматостатиновых рецепторов с помощью октреотида, маркированного индием-111. На сцинтиграмме (вид спереди) видны рецепторпозитивные образования, соответствующие локализации первичной опухоли и ее метастазов.

П — печень, С — селезенка, О — предполагаемая локализация первичной опухоли в панкреатодуоденальном регионе.

вмешательства, а также для дифференциальной диагностики эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами (рис. 13.3).

Чувствительность сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов при топической диагностике эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ	
<i>Опухоль</i>	<i>Чувствительность, %</i>
Карциноидные опухоли	95
Функционально неактивные эндокринные опухоли ПЖЖ и ЖКТ	90
Гастроиннома	90
Инсулинома	60
Недифференцированные эндокринные опухоли	75

Топическая диагностика кишечных и панкреатических эндокринных опухолей должна быть комплексной, индивидуальной, при необходимости можно использовать любые из перечисленных методов.

Инсулинома

Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из островков Лангерганса, обуславливающая развитие тощакового гипогликемического синдрома.

Инсулинома — редкое заболевание, частота новых случаев составляет 1 на 1 млн человек в год. Наиболее часто инсулинома диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет. У детей наблюдается лишь 5 % от общего числа инсулином. В 85—90 % случаев инсулиномы доброкачественны. Озлокачествление прямо связано с размерами опухоли. Согласно классификации Капеллы (см. раздел 13.2), опухоли диаметром более 2—3 см, как правило, злокачественны. В литературе имеются описания инсулином размерами от 0,5 до 15 см в диаметре. Подавляющее число опухолей менее 1 см в диаметре и с одинаковой частотой встречается в головке, теле и хвосте ПЖЖ. В 10—15 % случаев опухоли множественные и крайне редко (1 %) расположены эктопически (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки). Морфологически различить доброкачественную и злокачественную инсулиному трудно: относительными критериями являются размеры опухоли и наличие сосудистой инвазии, абсолютным — наличие метастазов.

Патогенез. Ультраструктурно в инсулиноме различают несколько типов опухолевых [3-клеток {Creutzfeld W., 1985]:

I тип — с типичными гранулами р-клеток,

II тип — с типичными и атипичными гранулами,

III тип — с атипичными гранулами,

IV тип — агранулоцитарные инсулинпродуцирующие клетки.

В опухолевой р-клетке всегда содержится меньше инсулина, чем в нормальной. Его содержание в опухолевых клетках уменьшается от I до IV типа, и соответственно увеличивается содержание предшественников инсулина (проинсулин, препроинсулин). Было показано, что в качестве симптоматической терапии диазоксид оказывается эффективным только при инсулиномах с гранулами I типа, поскольку механизм его действия подразумевает воздействие на нормальную гранулу. Таким образом, патогенез гипогликемического синдрома при инсулиноме определяется не только автономной гиперпродукцией инсулина, но и нарушением механизма его внутриклеточного запасания.

Клиническая картина. Клинически для гипогликемического синдрома вообще (см. также главу 10) и для инсулиномы в частности характерны две группы симптомов: адренергические (дрожь, тахикардия, холодный пот, голод, страх, парестезии), являющиеся результатом компенсаторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, и нейрогликопенические (астения, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомноленция, судороги, параличи, кома), являющиеся результатом дисфункции ЦНС при недостаточном поступлении ее основного энергетического субстрата. Набор и выраженность перечисленных симптомов в отдельно взятых случаях значительно варьируют. Это могут быть только адренергические или только нейрогликопенические симптомы, причем четкая зависимость их выраженности и последовательности развития по мере утяжеления гипогликемии есть не всегда. Быстрое и значительное падение уровня гликемии сопровождается гипогликемическим шоком, который характеризуется выраженной адренергической симптоматикой и прогрессирующим нарушением сознания. Длительная гипогликемия и/или ее частые эпизоды приводят к необратимым изменениям в ЦНС, прежде всего в коре больших полушарий, проявления которых значительно варьируют от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов, до часто описываемых типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых является стойкое слабоумие. Ни один из перечисленных симптомов или их сочетаний не являются специфичными для гипогликемического синдрома. Выраженность клинической картины у каждого больного является отражением его индивидуальной чувствительности к инсулину и недостатку глюкозы в крови.

Выделяют несколько вариантов клинического течения инсулиномы. При первом отмечается острое галопирующее начало болезни при типичной клинической картине гипогликемического синдрома с частыми и все усиливающимися приступами. Интенсивные и быстро наступающие при этом поражения нервной системы через 6—12 мес могут принять необратимый характер. Второй тип клинического течения инсулиномы характеризуется внезапным клинически выраженным приступом гипогликемии, после которого длительное время (до 1 года и более) отмечается латентный период. В последующем гипогликемические приступы учащаются. Третий тип течения характеризуется продолжительным периодом предвестников заболевания (жалобы на легкую утомляемость, головокружения, головные боли), которые заканчиваются типичным приступом гипогликемии.

Все симптомы, возникающие при инсулиноме, можно подразделить на симптомы латентного периода и периода выраженной гипогликемии. Клиническая картина гипогликемического состояния в большинстве случаев сводится к психическим расстройствам. Чаще всего приступы развиваются в ранние утренние часы, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом. Сознание к ним возвращается медленно, длительное время они остаются дезориентированы, суетливы, действуют, «как во сне», односложно или невпопад отвечают на вопросы. Эпилептиформные припадки, возникающие у этих больных, отличаются от истинных большей продолжительностью, хореиформными судорожными подергиваниями, гиперкинезами. Несмотря на длительное течение заболевания, при инсулиноме у больных не наступает характерологических изменений личности, типичных для больных эпилепсией. Иногда гипогликемические состояния проявляются приступами психомоторного возбуждения: одни больные мечутся, что-то выкрикивая, кому-то угрожая, с выражением страха и испуга на лице, другие поют и танцуют, производя впечатление опьяневших. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, который купируется внутривенным вливанием раствора глюкозы. Несмотря на огромное разнообразие клинических проявлений гипогликемического состояния, все же удается выделить основной симптом — нарастание сонливости на протяжении всего приступа.

Симптомы межприступного периода обусловлены нарушением функции центральной и вегетативной нервной системы в связи с хронической гипогликемией. Отмечаются признаки недостаточности VII и IX пар черепных нервов по центральному типу, асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов. Иногда появляются патологические рефлексы Бабинского, Россолимо. У некоторых больных имеются симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов. Нарушения высшей нервной деятельности в межприступном периоде выражаются в снижении памяти и интеллекта, безразличии к окружающему, потере профессиональных навыков.

Распространенное представление о повышенном аппетите у больных с инсулиномой не всегда соответствует действительности. Обычно сами 572 больные обнаруживают быстрый и выраженный эффект от приема пищи для предупреждения или купирования едва начавшегося приступа. Поэтому больные носят с собой мучное или сласти в качестве «лекарства», хотя особой потребности в пище не ощущают. У большинства пациентов с инсулиномой за время заболевания прибавляется масса тела, и нередко значительно (до 15—40 кг).

Дополнительными симптомами, более характерными для злокачественных инсулином (островково-клеточных карцином), являются похудание, диарея, боли в животе, парезы.

Клинические проявления органического гиперинсулинизма очень индивидуальны, и в 70 % случаев полный набор классических симптомов то- щакового гипогликемического синдрома отсутствует. В результате промежуток времени от клинической манифестации до постановки диагноза колеблется от 1,5 до 30 лет.

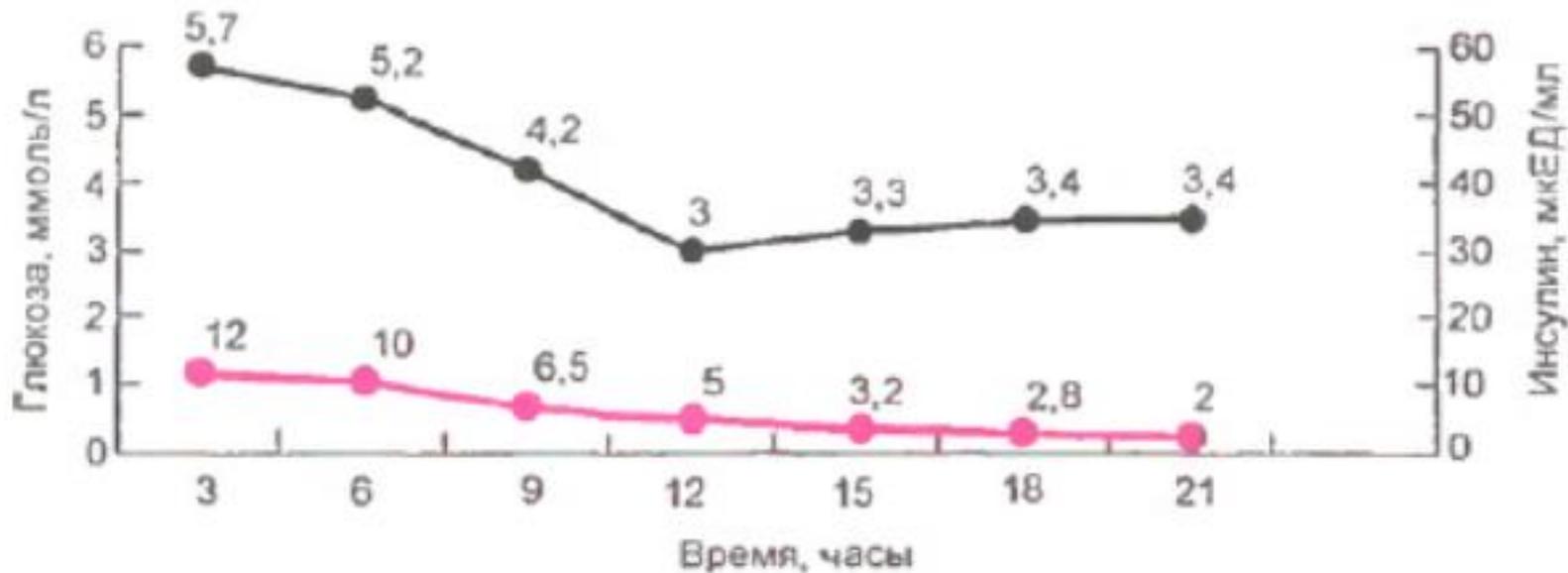
Диагностика. Физические методы исследования в диагностике инсулиномы неинформативны, но их можно использовать для исключения симптоматической гипогликемии. С их помощью могут быть выявлены различные заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, а также вне- панкреатические новообразования, сопровождающиеся гипогликемией.

Диагностика инсулиномы базируется на выявлении классической и патогномоничной для нее триады Уиппла:

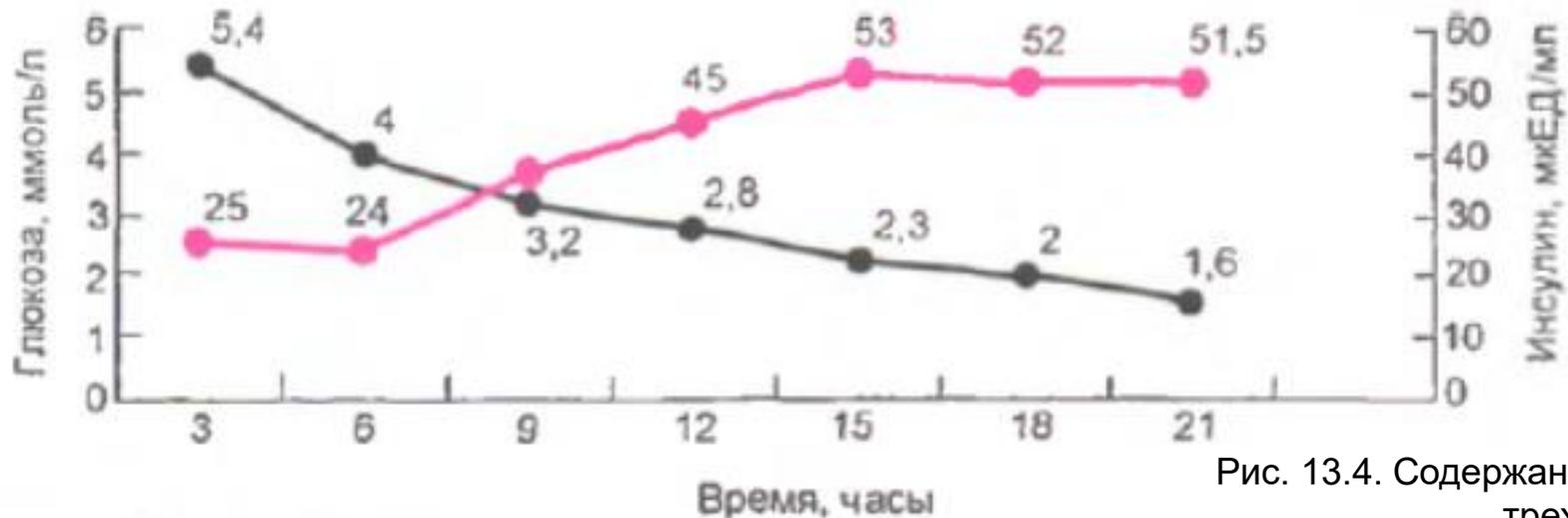
- 1) возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак;
- 2) падение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л во время приступа;
- 3) купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара per os.

У здорового человека 24—48-часовое голодание приводит к снижению уровня глюкозы в крови до нижней границы нормы. При этом отмечается характерное резкое снижение содержания инсулина в плазме крови вплоть до его полного исчезновения. У больных с инсулиномами гликогенолиз подавлен опухолевым инсулином, и, когда прекращается поступление глюкозы из ЖКТ в кровяное русло, создаются условия для развития гипогликемического приступа.

«Золотым стандартом» в диагностике инсулином является проба с трехдневным (72-часовым) голоданием, по сути провоцирующая триаду Уиппла. Проба проводится следующим образом. Время начала голодания отмечается как время последнего приема пищи. Допускается только употребление бескалорийных напитков, не содержащих кофеина. Кроме того, необходимо отменить все медикаменты, кроме назначенных по абсолютным показаниям. Во время бодрствования пациент должен сохранять обычную физическую активность. Исследование содержания глюкозы в крови, инсулина и С-пептида производится каждый раз одним и тем же методом. Принято считать, что более достоверно определение глюкозы в лабораторных условиях по сравнению с экспресс-методом при помощи глюкометра. Пробы крови (желательно полученные по катетеру, введенному в локтевую вену) берутся каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы ниже 3,4 ммоль/л этот интервал сокращается до 30—60 мин. Голодание прекращается в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии, которые в дальнейшем купируются внутривенным введением глюкозы.



а



б

●—● Глюкоза
●—● Инсулин

Прекращение теста только при наличии низкого уровня глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и снижение гликемии ниже 2,5 ммоль/л, проба прекращается и ее результаты расцениваются как отрицательные. В большинстве случаев у больных с инсулиномой гипогликемическое состояние с падением уровня глюкозы ниже 2,5 ммоль/л наблюдалось через 12—18 ч от начала теста (рис. 13.4). Как видно на рисунке, в норме после 12 ч голодания произошло значительное снижение уровня инсулина, а уровень глюкозы увеличился до 3,4 ммоль/л. При инсулиноме спустя 15—18 ч голодания уровень гликемии снизился до 2 ммоль/л, однако уровень инсулина продолжал нарастать на всем протяжении пробы, несмотря на развитие гипогликемического состояния.

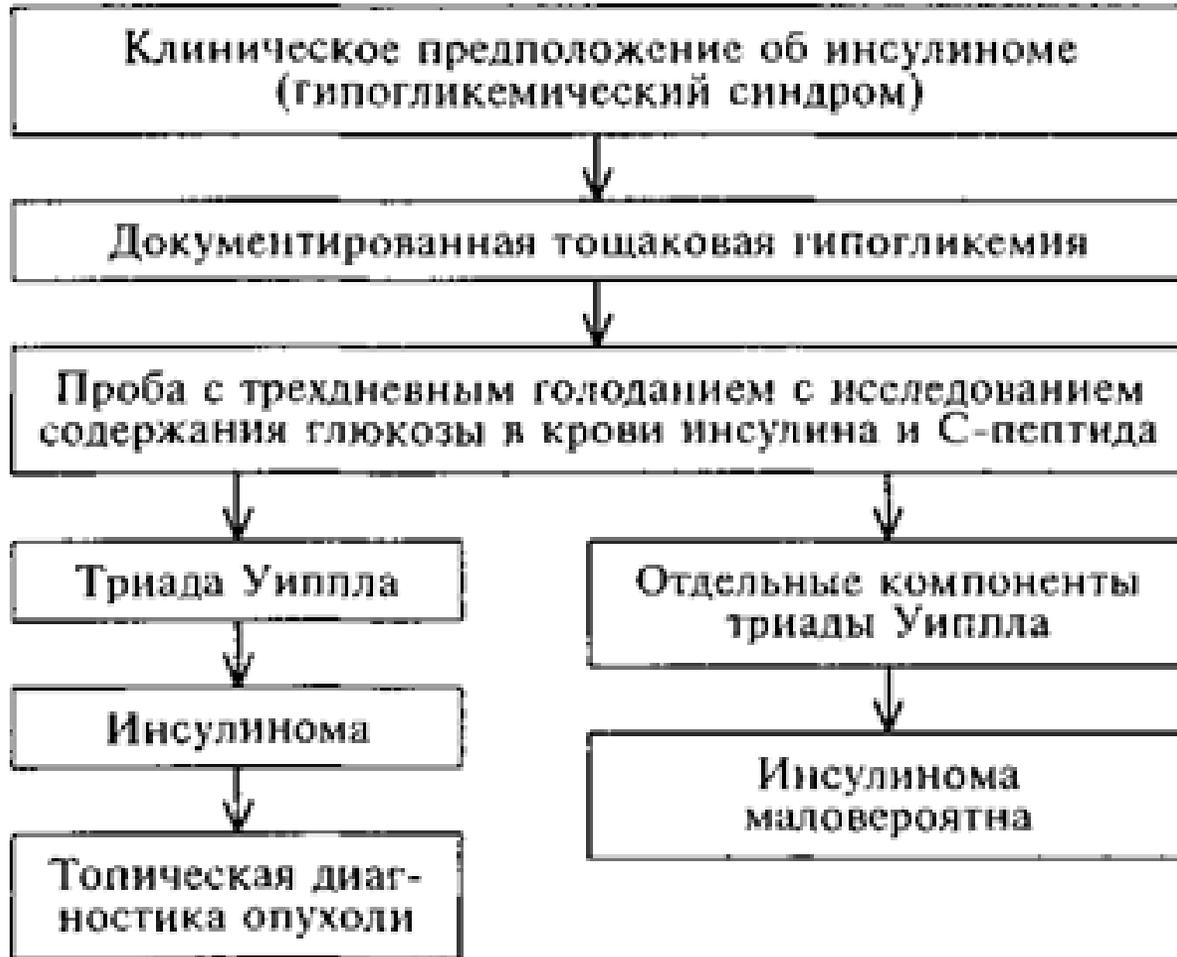
Рис. 13.4. Содержание глюкозы и инсулина в крови (проба с трехдневным голоданием).

а — в норме; б — у больного с инсулиномой.

Достаточно информативно, хотя и громоздко ЭЭГ-исследование в условиях гипогликемии. В начальных стадиях гипогликемии учащается а-ритм ЭЭГ, увеличивается амплитуда волн. По мере развития приступа, в период оглушенности, отмечаются урежение и снижение вольтажа а-волн. Появляются медленные А-волны, свидетельствующие о снижении уровня сознания. После введения больному 40 % раствора глюкозы а-ритм быстро восстанавливается.

Определение уровня иммунореактивного инсулина, несомненно, играет роль в дифференциальной диагностике гипогликемического синдрома, однако, как показала практика, далеко не во всех случаях с доказанной инсулиномой имеется значительное увеличение уровня инсулина. Только у 3/4 обследованных пациентов уровень инсулина превышает нормальные значения в 2—4 раза. Более того, у ряда больных обнаружено снижение уровня инсулина ниже физиологического. Значительно информативнее рассматривать уровень инсулина совместно с соответствующим ему уровнем глюкозы в крови. На фоне пробы с голоданием можно увидеть сохранение относительно высокой концентрации инсулина, несмотря на снижающееся содержание глюкозы.

Схема 13.2. Алгоритм диагностики инсулиномы



При положительной пробе с голоданием следующим этапом является топическая диагностика опухоли по описанным принципам (см. раздел 13.2). При дифференциальной диагностике следует учитывать, что чувствительность и специфичность правильно проведенной пробы с голоданием составляют 100 %, поэтому ее необходимо проводить при любом варианте тощачового гипогликемического синдрома. Исключив таким образом инсулиному (или большую опухоль с гипогликемическим синдромом), приступают к дифференциальной диагностике состояний, сопровождающихся функциональной формой гипогликемического синдрома (схема 13.2).

В качестве скрининга обязательно определение уровня С-пептида. Его низкий уровень (или даже полное отсутствие) характерен для искусственной гипогликемии, вызванной введением инсулина. Наиболее сложна диагностика искусственного гипогликемического синдрома, вызванного приемом препаратов сульфонилмочевины, поскольку в данном случае будет определяться высокий уровень С-пептида. При этом может помочь определение метаболитов препаратов сульфонилмочевины в моче.

Гиперплазия островков поджелудочной железы

Под этим термином, как правило, понимают два клинически схожих, но пато- и морфогенетически различающихся заболевания — незидиобластоз и микроаденоматоз островков Лангерганса.

Незидиобласты представляют собой полипотентные стволовые клетки протокового эпителия ПЖЖ. Незидиобластоз — диффузная или диссеминированная пролиферация островковых клеток с элементами трансформации протокового эпителия в р-клетки. Помимо гиперплазии р-клеток, при этом часто обнаруживается увеличение числа а-, б- и РР-клеток. Гистологически незидиобластоз характеризуется:

- увеличением числа островковых клеток и/или их размеров вплоть до формирования гигантских островков;
- нечетким отграничением островков от экзокринной части железы, характеризующимся проникновением экзокринной ткани между мелкими эндокринными клеточными комплексами;
- дуктоинсулярной трансформацией и пролиферацией.

Этиология и патогенез

Этиология незидиобластоза неизвестна. Предполагаются компенсаторные нарушения механизма деления р-клеток (например, при хроническом панкреатите, у детей, рожденных от матерей с плохо компенсированным сахарным диабетом), снижение чувствительности островковых клеток к соматостатину. В отличие от секреции при инсулиноме, секреция инсулина при незидиобластозе не полностью автономна: можно обнаружить некоторое снижение секреции С-пептида в ответ на экзогенное введение инсулина.

Незидиобластоз — крайне редкая патология — составляет не более 1,5 % случаев органического гиперинсулинизма. Встречается преимущественно у детей, описаны семейные формы. Принципиальным для диагностики фактом является то, что незидиобластоз редко встречается в изолированном виде. В большинстве случаев он сочетается с синдромом Золлингера—Эллисона, хроническим панкреатитом, кистозным фиброзом, является одним из компонентов синдрома МЭН-1.

В противоположность этому микроаденоматоз р-клеток — особая форма островково-клеточных аденом, т.е. это не дуктоинсулярная трансформация и гиперплазия, а множественные мелкие аденомы (инсулиномы). Микроаденоматоз, как правило, развивается при синдроме МЭН-1.

Клиническая картина.

Различить эти два заболевания можно только гистологически. Клинически они проявляются органическим, тощаковым гипогликемическим синдромом, который ничем не отличается от такового при инсулиноме. Предположить наличие незидиобластома или микроаденоматоза можно при обнаружении синдрома органического гиперинсулинизма при МЭН-1.

Диагностика.

При доказанном органическом гиперинсулинизме в 5—15 % случаев как пред-, так и интраоперационная топическая диагностика любыми из имеющихся методов оказывается безуспешной. Косвенно о полифокальном поражении ПЖЖ может свидетельствовать одинаково высокий уровень инсулина в большинстве проб крови, оттекающей от ПЖЖ. В этой ситуации необходима биопсия ПЖЖ со срочным гистологическим исследованием материала.

Лечение.

При установлении в этой ситуации диагноза незидиобластома или микроаденоматоза производится резекция 70—80 % ПЖЖ. При незидиобластома у детей резецируется 95 % ПЖЖ. Закономерным следствием слепой резекции «наиболее подозрительного» участка без срочного гистологического исследования является рецидив гипогликемического синдрома. Так, имеются описания случаев, когда при незидиобластома производилось по 3—5 повторных операции на ПЖЖ, которые сами по себе имеют высокий риск развития панкреатита. Имеются сообщения об эффективности длительного, многолетнего лечения октреотидом незидиобластома у детей.

Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)

Гастронома — гастринпродуцирующая опухоль, клинически проявляющаяся триадой, описанной в 1955 г. Р. Золлингером и Е. Эллисоном:

- выраженная гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка;
- рецидивирующие пептические язвы;
- неинсулинпродуцирующая опухоль ПЖЖ.

Гастронома — в 90 % случаев злокачественная метастатическая опухоль, чаще (80 %) расположена в ПЖЖ, значительно реже — в стенке двенадцатиперстной кишки (15 %) и антральном отделе желудка, крайне редко (5 %) — экстраинтестинально (сальник, яичники, билиарная система). Гастронома — редкое заболевание, встречается у 1 % больных с пептическими язвами. Частота новых случаев составляет 0,5 на 1 млн в год, чаще (в 60 % случаев) страдают мужчины. В 25 % случаев гастронома встречается в рамках синдрома МЭН-1. Гистологически гастриномы классифицируются по Капелле (см. раздел 13.2). Иммуногистохимически было показано, что V3 гастриномой обладает мультигормональной секрецией (панкреатический полипептид, инсулин, глюкагон).

Патогенез.

В основе патогенеза синдрома Золлингера—Эллисона лежит неконтролируемая продукция гастриномой гастринпродуцирующей опухолью. Опухолевые гастринпродуцирующие клетки отличаются от нормальных антральных отсутствием способности накапливать синтезируемый гормон. Гастриномы редко имеют массу более 1 г, что значительно меньше суммарного объема антральных гастринпродуцирующих клеток. Базальный уровень гастрина у пациентов с синдромом Золлингера—Эллисона превышает таковой у здоровых людей и больных язвенной болезнью в тысячи раз. Гипергастринемия приводит к гиперстимуляции, гиперплазии париетальных клеток и значительному увеличению продукции соляной кислоты, которая обуславливает появление большинства симптомов (схема 13.3).



Схема 13.3. Патогенез клинических проявлений гастриномы

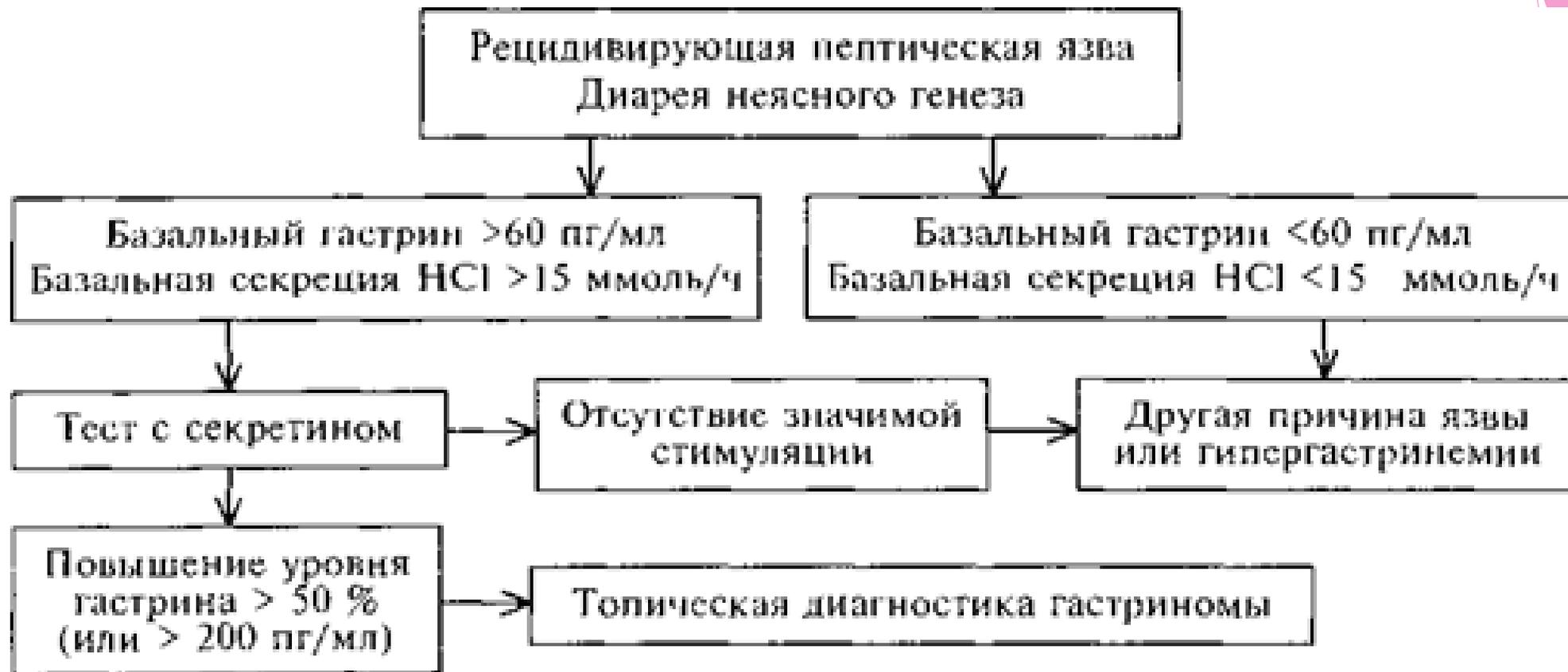
Клиническая картина.

В 93% случаев на первый план в клинической картине выступает пептическая язва, рефрактерная к обычной терапии. При этом только в 26 % случаев она локализуется атипично (кардия, дистальный отдел двенадцатиперстной кишки, проксимальная часть тощей кишки). В большинстве случаев язва располагается в типичном месте — в луковице двенадцатиперстной кишки. В 10 % случаев язвы множественные. Диарея и стеаторея встречаются примерно в 50 % случаев. Поскольку каждая 4-я гастринома встречается при синдроме МЭН-1, необходимо исключать синдром Золлингера—Эллисона у пациентов с гиперпаратиреозом. Следует иметь в виду, что при последнем также встречаются пептические язвы, но гипергастринемия отсутствует.

Диагностика.

Основным диагностическим критерием гастриномы является повышенный как минимум в 3 раза (норма <60 пг/мл) уровень гастрина, который должен исследоваться в разные дни. Гипергастринемия определяется также у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, после резекции желудка с сохранением антрального отдела, после ваготомии, при стенозе привратника, почечной недостаточности, медикаментозном подавлении секреции желудка. Диагноз гастриномы подтверждается при позитивных результатах теста с секретинном, при котором уровень гастрина повышается более чем на 50 % или более 200 пг/мл после внутривенного введения серотонина в дозе 2 ЕД/кг. Анализ желудочной секреции является обязательным. Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резецированном более 5 ммоль/ч является серьезным признаком гастриномы. Ингибиторы протонной помпы (омепразол) должны отменяться за 7 дней до анализа желудочной секреции, заменяясь короткодействующими блокаторами H₂-гис- таминовых рецепторов, которые отменяются за 12 ч до проведения теста (схема 13.4).

Топическая диагностика опухоли построена на принципах, описанных в разделе 13.2.



**Схема 13.4. Алгоритм диагностики синдрома
Золлингера—Эллисона**

Лечение.

При солитарной доброкачественной гастриноме показана энуклеация опухоли. При гастриномах, встречающихся спорадически, максимально возможное число радикальных операций составляет около 30 %. При гастриномах в рамках синдрома МЭН-1 эта цифра еще меньше. Средняя 5-летняя выживаемость среди пациентов с радикально резецированными гастриномами составляет 90 %, 5-летняя выживаемость всех больных с гастриномами в среднем составляет от 62 до 75 %, 10-летняя — 47—53 %. При обнаружении метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 20 %. Причиной смерти в 57 % случаев является опухолевая прогрессия. Согласно последним исследованиям, лучший прогноз оперативного излечения (по сравнению с панкреатическими гастриномами) имеют неметастазировавшие гастриномы, локализованные в стенке двенадцатиперстной кишки. Экстрапанкреатические опухоли часто обнаруживаются только во время операции. При неоперабельных опухолях вмешательства с целью панкреатодуоденальной резекции не производится. Слепая дистальная резекция ПЖЖ при подозрении на гастриному не показана, поскольку 70—80 % гастрином локализовано либо в головке ПЖЖ, либо экстрапанкреатически. Если после тщательного интраоперационного обследования, включая интраоперационное УЗИ и диафаноскопию двенадцатиперстной кишки, обнаружить опухоль все-таки не удастся, больному показано только медикаментозное лечение.

Препаратом выбора антипролиферативной терапии при злокачественных гастриномах является октреотид. При неэффективности монотерапии дополнительно назначается α -интерферон (интрон). При невозможности контролировать опухолевый рост этой комбинацией назначают химиотерапию (стрептозотоцин, доксорубин и 5-фторурацил). Для симптоматической терапии при язвах и диарее эффективны сильные, подавляющие кислотопroduкцию препараты, такие как блокаторы протонной помпы (омепразол) и H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин). С введением в практику омепразола отпала необходимость выполнения тотальной гастрэктомии, применявшейся ранее. Доза омепразола должна быть подобрана таким образом, чтобы перед очередным приемом препарата базальный уровень секреции составлял у пациентов с интактным желудком не более 10 ммоль/ч, а у пациентов с частично резецированным желудком — ниже 5 ммоль/ч. Этого можно достичь одноразовым утренним назначением омепразола в дозе 40—80 мг. Реже приходится назначать препарат 2 раза в день.

Глюкагонома

Глюкагонома — редкая островково-клеточная опухоль, локализующаяся, как правило, в хвосте ПЖЖ. В противоположность инсулиномам, на момент диагностики глюкагономы, как правило, превышают в диаметре 5 см, при этом в 80 % случаев имеются метастазы. Таким образом, больших проблем при топической диагностике глюкагоном, как правило, не бывает. Мультицентрические опухоли обнаруживаются в 10—12 % случаев.

Клиническая картина.

Примерно в 60 % случаев при глюкагономе имеется типичная симптоматика (глюкагонома-синдром). Основными симптомами являются неполитическая мигрирующая эритема со вторичным буллезным дерматитом, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, анемия и потеря массы тела. Гипергликемия — результат усиленного печеночного глюконеогенеза и гликолиза. Развитие неполитической мигрирующей эритемы связывают с нарушением обмена аминокислот. Анорексия как ведущий симптом встречается у 60—90 % пациентов независимо от величины опухоли и наличия метастазов. У трети больных развиваются тромбоэмболические осложнения с образованием венозных тромбов (20 %) и легочной эмболией (12 %). В 60 % случаев наблюдается нормоцитарная, нормохромная анемия. В противоположность другим эндокринным опухолям ПЖЖ и ЖКТ, боли в животе и диарея встречаются редко — примерно в 10 % случаев. Около половины (40—50 %) глюкагонпродуцирующих опухолей протекает бессимптомно и обнаруживается при целенаправленном обследовании больных с подозрением на наличие синдрома МЭН-1.

Глюкагоному следует предполагать у пациентов, страдающих инсулин-независимым сахарным диабетом с относительно легким течением, теряющих, несмотря на это, массу тела и имеющих дерматит. При УЗИ или КТ у них определяется опухоль ПЖЖ и/или ее печеночные метастазы.

При лабораторном исследовании у 80 % пациентов плазменный уровень глюкагона превышают норму в 5—10 раз. Уровень глюкагона более 1000 пг/мл (норма <200 пг/мл) считается патогномичным для глюкагономы. В 80 % случаев при глюкагонома-синдроме при лабораторном исследовании определяется гипоаминоацидемия. При дифференциальной диагностике следует учесть, что повышение уровня глюкагона до 400 пг/мл наблюдается при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе, акромегалии, синдроме Кушинга, длительном голодании и семейной форме доброкачественной гиперглюкагонемии.

Лечение.

На момент диагностики развернутого глюкагонома-синдрома радикальное оперативное вмешательство, как правило, уже невозможно. Антипролиферативная терапия, как и при карциноидном синдроме (см. далее), строится по ступенчатому принципу. На первом этапе назначается октреотид (сандостатин), при недостаточном эффекте к нему добавляется а-интерферон (интрон). При дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса назначается полихимиотерапия. Подавления опухолевой гиперсекреции глюкагона удается достичь при назначении октреотида.

Випома (синдром Вернера—Моррисона)

Випома (синдром Вернера—Моррисона)

Синдром Вернера—Моррисона (син.: WDHH-синдром от англ, watery diarrhea, hypokalemia, hypochlorhydria; синдром панкреатической холеры) обусловлен гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) эндокринными опухолями поджелудочной железы (90 %) или ганглионейробластомами (10 %). Випомы, как правило, представляют собой солитарные, крупные опухоли, чаще располагающиеся в хвосте поджелудочной железы. На момент диагностики в 60—80 % случаев они уже имеют метастазы.

Клиническая картина.

ВИП стимулирует кишечную секрецию электролитов и жидкости, имеет вазодилататорный эффект, ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке. Випома клинически манифестирует сочетанием облигатных симптомов: тяжелой секреторной диареей, гипокалиемией, гипо- или ахлоргидрией, дегидратацией и потерей массы тела. Диарея носит угрожающий для жизни характер (панкреатическая холера). Объем стула менее 700 г в день практически исключает диагноз синдрома Вернера—Моррисона. Половина пациентов сообщают о схваткообразных болях в животе, в 20 % случаев отмечаются приливы в области лица и верхней половины туловища, аналогичные таковым при карциноид- ном синдроме.

Топическая диагностика, так же как и в случае глюкагономы, больших сложностей не представляет.

Лечение.

Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Противоопухолевая терапия строится по тем же принципам, что и при глюкагоме и карциноидном синдроме (октреотид, ос-интерферон, химиотерапия). Уменьшения диареи ранее в какой-то степени удавалось добиться с помощью карбоната лития и индометацина. В настоящее время наиболее эффективным средством антипролиферативной терапии является октреотид, который оказывает тормозящее действие как на опухолевую секрецию, так непосредственно на кишечную секрецию воды и электролитов.

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.
4. Проверенный поставщик медицинской информации с 1899 года.
<https://www.msdmanuals.com/ru/>
5. World Health Organization (WHO). ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research 1993. — Geneva (Switzerland), 1993.
6. Calabria A. Growth hormone deficiency in children // MSD Manual. — 2018.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002.
8. Российская ассоциация эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. — М., 2014 — С. 338.
9. Kurtoglu S., Ozdemir A., Hatipoglu N. Neonatal hipopituitarism: approaches to diagnosis and treatment // J Clin Res Pediatr Endocrinol. — 2019; 11 (1): 4-12.ссылка
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2015. — С. 59.
11. Дедов И. И., Петеркова В. А., Малиевский О. А. Детская эндокринология. — М., 2016. — С. 9.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, 2004.

*Спасибо за
внимание!*

