

# АНГИОГРАФИЯ И АРТЕРИАЛЬНО-СТИМУЛИРОВАННЫЙ ЗАБОР КРОВИ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

С.А. Кондрашин<sup>1</sup>, А.В. Егоров<sup>2</sup>, И.Л. Пашкова<sup>1</sup>, Е.М. Майорова<sup>2</sup>

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии<sup>1</sup>  
Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко  
ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова<sup>2</sup>

В статье представлены данные о 126 оперированных больных с органическим гиперинсулинизмом, поступивших в хирургическое отделение в 1988–2005 гг. Из них 84 женщины и 42 мужчины. Средний возраст – 44,5±4,2 года. Причина развития заболевания – инсулинома у 114 (90,5%) пациентов, гиперплазия β-клеток и микроаденоматоз у 12 (9,5%) больных. Одиночные опухоли в поджелудочной железе были у 106 пациентов, множественные опухоли – у 8 больных. Локализация 125 инсулином: в головке – у 46 (36,8%), в теле – у 45 (36,0%) и в хвосте – у 34 (27,2%) пациентов.

Ангиографическое исследование (целиакография, верхняя мезентерикография, селективная артериография ветвей чревного ствола в крупноформатном и дигитальном вариантах) проведено всем пациентам. У 110 больных произведено взятие проб крови из правой печеночной вены через 30 секунд, одну, две и три минуты после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы глюконатом кальция (доза – 1,8–3,6 мг) с последующим определением в пробе крови уровня иммунореактивного инсулина. Чувствительность комплексной ангиографии – 79,9%. С помощью артериально-стимулированного забора крови выявлено 108 (89,3%) из 121 «зоны гиперинсулинизма». Сочетанная радиологическая диагностика (ангиография и артериально-стимулированный забор крови) позволила точно локализовать опухоль или зону гиперплазии β-клеток в 96,8% случаев.

**Ключевые слова:** инсулинома, гиперплазия β-клеток, ангиография, артериально-стимулированный забор крови, иммунореактивный инсулин.

## Введение

Органический гиперинсулинизм – относительно редкое заболевание, встречающееся в 1,5–4,0 случаях на 1 млн населения [1, 2]. Чаще всего его причиной бывает β-клеточная опухоль (инсулинома) поджелудочной железы, которая составляет до 70–75% всех гормональноактивных опухолей этого органа [3–5]. Кроме того, причиной болезни могут быть микроаденоматоз или гиперплазия β-клеток (незидиобластоз).

Органический гиперинсулинизм в течение 3–5 лет от его начала приводит к тяжелым и часто необратимым изменениям в организме человека, являясь причиной выраженной энцефалопатии и нетрудоспособности. Даже после установления правильного диагноза

возникают большие проблемы с определением места локализации опухоли или участка микроаденоматоза либо гиперплазии β-клеток. Традиционно применяемые методы визуализации очаговых образований поджелудочной железы – компьютерная томография (КТ) и соннография позволяют выявить инсулиному не более чем в 50% случаев [1, 4], а при ее размерах менее 1,0 см чувствительность этих методик снижается почти в 2 раза [5]. В последние годы для определения локализации инсулином стали применять магнитно-резонансную томографию (МРТ) и эндоскопическое ультразвуковое исследование, но информативность этих методов недостаточно высока, а количество наблюдений невелико [6, 7].

До последнего времени наиболее распространенными способами инвазивной диагности-

ки инсулином были ангиографическое исследование и чрескожный чреспеченочный забор крови (ЧЧЗК) из системы воротной вены с последующим определением в ней уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Эти методики позволяли в 60–85% наблюдений локализовать образования в поджелудочной железе [5, 8]. В 90-е годы XX века в ряде западных клиник получил распространение новый способ дооперационной топической диагностики инсулином – забор крови из правой печеночной вены после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием с последующим определением в ней уровня иммунореактивного инсулина [9–13]. Этот метод позволяет выявить инсулиному или участок гиперплазии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в 88,0–94,4% случаев [14, 9], являясь более доступным и безопасным методом исследования по сравнению с ЧЧЗК.

Для определения локализации инсулином с 1963 года [9, 15] применяют целиакографию, при которой удается контрастировать практически все отделы поджелудочной железы [8]. С тех пор этот метод стал основным в топической диагностике инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. Однако это исследование нельзя проводить на первом этапе диагностического поиска – его выполняют после сонографии и КТ.

В 80-е годы прошлого века при сомнительном или отрицательном результате целиакографии рекомендовали селективную катетеризацию ветвей чревного ствола и верхней брыжечной артерии, что повышало чувствительность метода на 12,5% [8]. В настоящее время селективная ангиография считается обязательной в любых случаях диагностики [16–18].

### **Материалы и методы**

В основу исследования были положены данные о 126 оперированных больных с органическим гиперинсулинизмом, поступивших в хирургическое отделение в 1988–2005 гг. Из них 84 (66,7%) женщины и 42 (33,3%) мужчины. Средний возраст –  $44,5 \pm 4,2$  года. По данным патоморфологического исследования у 114 (90,5%) пациентов причиной развития гиперинсулинизма послужила инсулинома, у 12 (9,5%) обследованных – гиперплазия  $\beta$ -клеток и микроаденоматоз. Постоянное чувство голода и необходимость частого приема пищи у 56 (44,4%) больных привело к развитию избыточной массы тела – более 50% (ожирение III–IV ст.).

По данным патоморфологического исследования одиночные опухоли поджелудочной железы были выявлены у 106 (84,1%) пациентов, множественные развились у 8 (6,4%) больных (у 5 – две опухоли, у 3 – три), у 12 (9,5%) обследованных обнаружена очаговая гиперплазия  $\beta$ -клеток (микроаденоматоз). Локализация 125 инсулином была в головке у 46 (36,8%) пациентов, в теле – у 45 (36,0%) больных и в хвосте – у 34 (27,2%) пациентов.

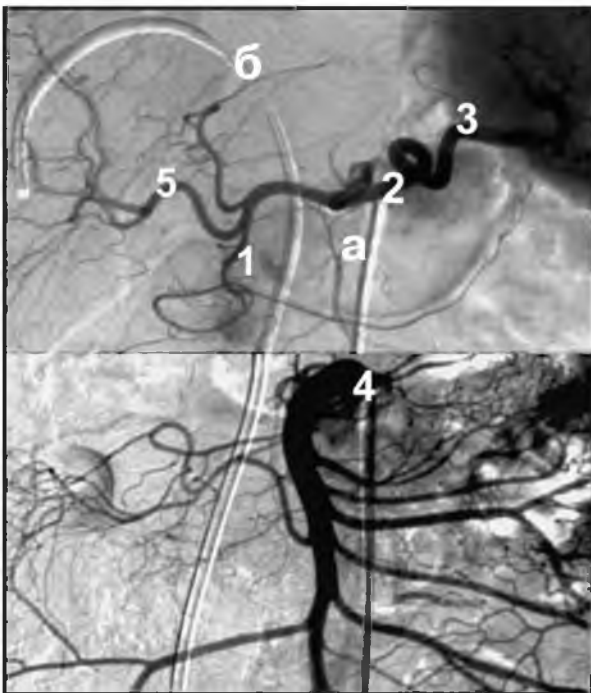
Ангиографическое исследование (целиакография, верхняя мезентерикография, селективная ангиография ветвей чревного ствола в крупноформатном и дигитальном вариантах) выполняли на установках «Angiotron-CMP» и «Tridoros-5S» («Siemens», Германия), «Advantx DLX» и «Advantx LCV+» («GE», США). Используемые катетеры, объемы и тип вводимого контрастного вещества при различных видах ангиографии не отличались от общепринятых методик.

При анализе ангиограмм накопление контрастного вещества в опухоли оценивали по 3-балльной шкале от + (слабое) до +++ (сильное), также определяли артерии, кровоснабжающие опухоль.

С 1994 года для топической диагностики причин органического гиперинсулинизма мы стали применять взятие проб крови из правой печеночной вены через разные промежутки времени после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы глюконатом кальция с последующим определением уровня иммунореактивного инсулина [19, 20]. Известно, что кальций – стимулятор активности практически для всех нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, в том числе и инсулином [21, 22].

110 пациентам был произведен забор крови из правой печеночной вены через 30 секунд, одну, две и три минуты после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием с последующим определением уровня ИРИ.

После пункции бедренной вены по обычной методике катетер проводили в нижнюю полую вену, а затем устанавливали в правую печеночную вену. Следующим этапом пунктировали бедренную артерию и катетер через аорту вводили в чревной ствол, а затем и в верхнюю брыжечную артерию. Далее выполняли целиакографию и верхнюю мезентерикографию. Для селективной стимуляции различных отделов поджелудочной железы катетер в произвольном порядке проводили в следующие точ-



**Рис. 1.** Схема артериально-стимулированного забора крови из правой печеночной вены при стимуляции глюконатом кальция различных артерий, кровоснабжающих основные отделы поджелудочной железы

- 1 – желудочно-двенадцатиперстная артерия;
- 2 – проксимальный отдел селезеночной артерии;
- 3 – дистальный отдел селезеночной артерии;
- 4 – верхняя брыжеечная артерия;
- 5 – правая печеночная артерия;
- а – артериальный катетер;
- б – венозный катетер

ки: правую печеночную и желудочно-двенадцатиперстную артерии, проксимальный и дистальный отделы селезеночной и верхнюю брыжеечную артерии (рис. 1).

При классическом анатомическом варианте строения артериального русла желудочно-двенадцатиперстная артерия участвует в кровоснабжении головки и частично крючковидного отростка поджелудочной железы. Печеночная артерия питает ткань печени, то есть возможные внутрипеченочные метастазы. Дистальный отдел селезеночной артерии кровоснабжает хвост, а проксимальный – тело поджелудочной железы. Верхняя брыжеечная артерия (нижние панкреато-дуоденальные артерии) участвует в кровоснабжении головки, перешейка и частично крючковидного отростка поджелудочной железы.

Для проведения 2,0 мл 10%-ного раствора глюконат кальция разводили в 23 мл физиоло-

гического раствора (общий объем – 25 мл), при стимуляции вводили в артерию болюсно по 5 мл, что составляет 3,6 мг кальция в болюсе. В зависимости от дозы вводимого кальция пациентов разделили на 2 группы. В 1-й (основной) проводили стимуляцию раствором глюконата кальция в дозе 1,8 мг, во 2-й (контрольной) – 3,6 мг в 5,0 мл физиологического раствора. Забор крови из правой печеночной вены осуществляли через одну, две и три минуты либо через 30 секунд, одну, две, три минуты после стимуляции. В 1-й группе брали базальную пробу крови из правой печеночной вены до начала стимуляции и в конце исследования, во 2-й – перед каждой стимуляцией.

Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы мы считаем повышение уровня иммунореактивного инсулина после стимуляции соответствующей зоны поджелудочной железы более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция. Минимальное время между стимуляциями различных артериальных бассейнов – не менее 5–10 минут после взятия последней пробы крови при предыдущей стимуляции.

## Результаты

Осложнение ангиографии в виде аллергической реакции на введение ионного контрастного вещества (крапивница) отмечено у 2 (1,6%) больных. Ее купировали внутривенным введением 10 мл 30%-ного раствора тиосульфата натрия, стандартных доз глюкокортикоидов (преднизолон) и антигистаминных препаратов. В одном (0,8%) наблюдении после окончания комплексной ангиографии при осуществлении гемостаза обнаружилось кровотечение из места катетеризации. Пациент был прооперирован под местной анестезией – ушита случайно поврежденная при катетеризации мелкая артерия, отходящая от поверхностной бедренной артерии.

Результаты ангиографии в зависимости от локализации очага органического гиперинсулинизма в поджелудочной железе представлены в табл. 1. При локализации инсулиномы чувствительность в головке поджелудочной железы (89,1%) достоверно выше, чем в хвосте железы (70,6%).

Средние размеры выявленных при ангиографии опухолей различной локализации представлены в табл. 2.

При ангиографии размеры опухолей в теле и

Таблица 1.

**Чувствительность ангиографии в диагностике  
«зон органического гиперинсулинизма» в зависимости от локализации**

Заболевание (n)	Локализация			Всего
	головка	тело	хвост	
Инсулинома (125)	41/46 (89,1%)	35/45 (77,8%)	24/34 (70,6%)	100/125 (80,0%)
Гиперплазия (12)	1/2	2/3	3/7	6/12 (50,0%)

Таблица 2.

**Величина выявленных при ангиографии инсулином,  
расположенных в различных отделах поджелудочной железы**

Средний размер опухоли $M_{ср±м}$ (мм) в различных отделах поджелудочной железы (n)			$M_{ср±м}$ (мм)
Головка (41)	Тело (35)	Хвост (24)	
16,4±1,4	1/2	21,5±2,2	19,1±1,8

Таблица 3.

**Чувствительность ангиографии в диагностике опухолей  
в зависимости от локализации и размера**

Группы больных		Всего n (125)
локализация	размеры	
Головка 41/46 (89,1%)	±10 мм	4/5
	11–20 мм	36/40 (90,0%)
	> 20 мм	1/1
Тело 35/45 (77,8%)	±10 мм	1/2
	11–20 мм	25/33 (75,8%)
	> 20 мм	9/10
Хвост 24/34 (70,6%)	±10 мм	0/2
	11–20 мм	13/21 (61,9%)
Итого		100/125 (80,0%)



**Рис. 2.** Крупноформатная целиакография. Артериальная фаза. Инсулинома тела поджелудочной железы: определяется гипervasкулярное объемное образование (стрелка) размерами ~ 23×18 мм, накопление контрастного вещества (+++)



**Рис. 3.** Инсулинома хвоста поджелудочной железы больной Т., 63 лет. Окклюзия чревного ствола. Дигитальная субтракционная в-мезентерикография. В позднюю артериальную фазу определяется объемное образование (tumor) размерами ~ 15×13 мм, накопление контрастного вещества (++). Контрастирование опухоли идет из β-брыжеечной артерии (анастомозы нижних и верхних поджелудочно-двенадцатиперстных артерий) в селезеночную артерию

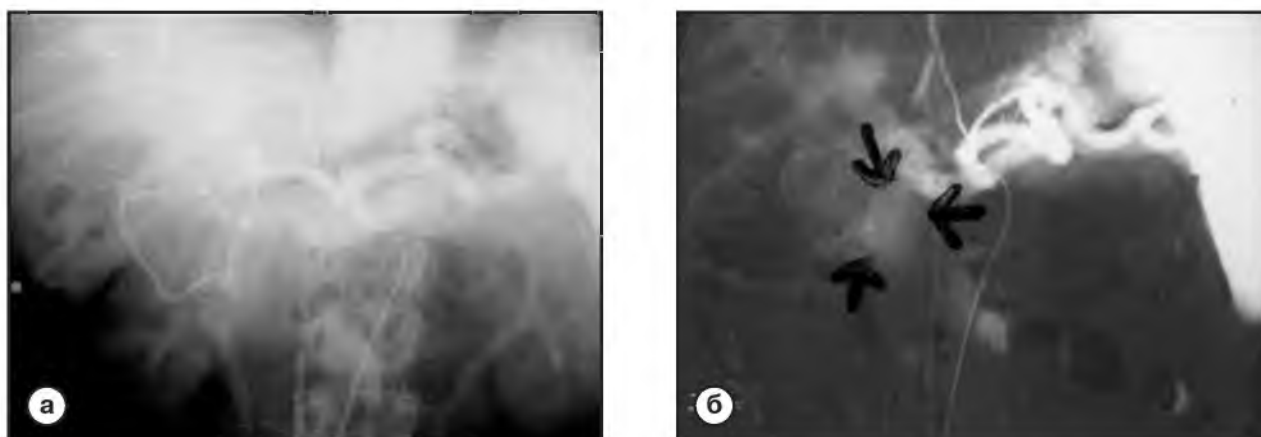
хвосте железы были достоверно больше образований в головке поджелудочной железы. Чувствительность ангиографии в зависимости от локализации и размеров опухолей представлена в табл. 3.

Значительное влияние на диагностические возможности ангиографии оказала величина опухоли. Так, при размере образования до 10 мм локализовать инсулиному представлялось возможным только в 5 (55,6%) из 9 наблюдений, в то время как при его диаметре от 10 до 20 мм опухоль выявляли в 78,7% случаев, а более 20 мм – в 95,5% случаев (рис. 2). Лучше определялись опухоли величиной 11–20 мм в теле и хвосте железы при использовании оборудования с более высоким пространственным разрешением (рис. 3).

Избыточная масса тела значительно затрудняла выявление инсулиномы в поджелудочной железе. При ожирении III–IV ст. (21 пациент) целиакография оказалась информативна у 11 (52,4%) больных (рис. 4 а), а при нормальной массе тела (33 пациента) – у 29 (87,8%) больных. Использование высокоразрешающей дигитальной субтракционной ангиографии достоверно улучшило результаты диагностики у пациентов с ожирением (78,6% против 50,0%) (рис. 4 б). Дигитальная субтракционная ангиография – достоверно более чувствительный метод исследования в сравнении с крупноформатным (чувствительность составляла 88,0% и 60,9% соответственно). В зависимости от локализации в поджелудочной железе у больных 1-й и 2-й групп в табл. 4 представлена степень васкуляризации «зон органического гиперинсулинизма».

Классическая картина инсулиномы с гипervasкуляризацией и накоплением контрастного вещества (+++) в паренхиматозную фазу получена в 25 (23,6%) из 106 случаев (рис. 5).

По нашим данным, преимущественная ангиографическая картина при инсулиноме – наличие мелких патологических сосудов с несколько более интенсивным накоплением контрастного вещества по сравнению с окружающей паренхимой поджелудочной железы: + – 12,3% и ++ – 64,1% наблюдений (рис. 6). У 12 больных с очаговой гиперплазией β-клеток и микроаденоматозом в 6 (50,0%) случаях при ангиографии была выявлена зона гипervasкуляризации (++) различных отделов поджелудочной железы. Чувствительность ангиографического исследования у 126 пациентов с органическим гиперинсулинизмом – 77,9%. При использовании дигитальной субтракции она оказалась несколько выше (рис. 7).



**Рис. 4.** Инсулинома головки поджелудочной железы 6-ного Ш., 55 лет. Ожирение III степени  
 а – крупноформатная целмакография. Поздняя артериальная фаза: признаков объемного образования не выявлено; б – цифровая субтракционная целмакография. В паренхиматозную фазу определяется объемное образование (стрелка) размерами ~ 17×14 мм, накопление контрастного вещества (++)

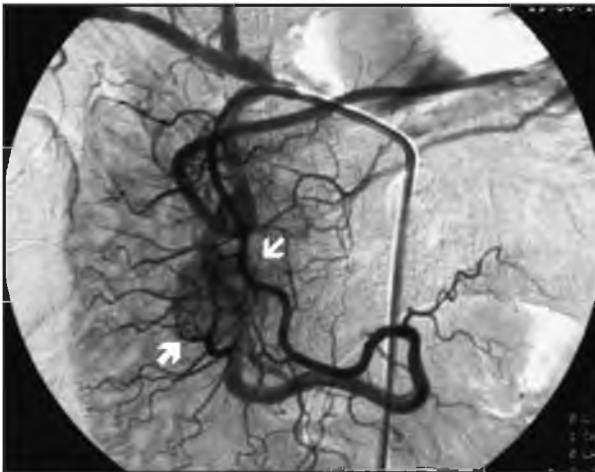
**Степень васкуляризации «зон органического гиперинсулинизма» в зависимости от их локализации в поджелудочной железе**

**Таблица 4.**

Степень васкуляризации	Локализация			Всего
	головка	тело	хвост	
+++	12	5	8	25 (23,6%)
++	23	26	16	68 (64,1%)
+	5	5	3	13 (12,3%)

При проведении ангиографии и артериально-стимулированного забора крови поверхностная экспозиционная доза формируется преимущественно за счет рентгеноскопии. Она составила от 0,74±0,18 Зв до 1,13±0,11 Зв. В общей сложности у 110 пациентов имелся 121 участок, где избыточно продуцировался инсулин, – «зоны гиперинсулинизма». За исходный уровень иммунореактивного инсулина брали показатель гормона в печеночной вене до начала каждой стимуляции. Из 468 необходимых точек удалось катетеризировать и провести стимуляцию в 452 (96,6%) случаях. Были выявлены 108 (89,3%) из 121 возможной «зоны гиперинсулинизма». Лучшие результаты забора крови обусловлены дополнительной суперселективной катетеризацией мелких питающих опухоль артерий (8 наблюдений) (рис. 8). Максимальный уровень подъема ИРИ не зависел от дозы вводимого стимулятора. Преимущественно (61,1%) он поднимался в 2–4 раза,

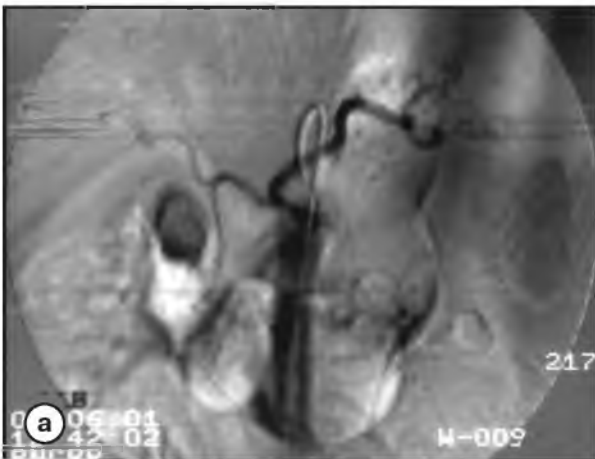
что указывает на коллатеральное кровоснабжение образований в поджелудочной железе либо уровень гормональной активности опухоли. В ответ на введение стимулятора отмечено повышение уровня ИРИ по сравнению с базальным более чем в 4 раза (до 100) у 38,9% пациентов. У 4 больных отмечено только относительное увеличение ИРИ в 2,0–2,6 раза при его нормальных абсолютных величинах (до 25 мкЕд/мл). У большинства (85,2%) пациентов максимальный подъем ИРИ отмечен через 30–60 секунд после введения глюконата кальция. Для выявления влияния очередности забора крови на диагностическую точность метода были проанализированы результаты в 1-й и 2-й группах больных. Стимуляцию кальцием поджелудочной железы проводили в произвольном порядке по мере катетеризации той или иной артерии. Пациенты были разделены на 5 подгрупп в зависимости от порядкового номера точки стимуляции, в которой выявлен



**Рис. 5.** Дигитальная субтракционная артериография желудочно-двенадцатиперстной артерии б-ного Б., 32 лет. Артериальная фаза. Инсулинома головки поджелудочной железы: определяется гиперваскулярное объемное образование (стрелка) размерами 21×16 мм, накопление контрастного вещества (+++)



**Рис. 6.** Дигитальная субтракционная селезеночная артериография б-ной С., 35 лет. В паренхиматозную фазу в хвосте поджелудочной железы определяется образование 15×13 мм (стрелки) со средней степенью накопления контрастного вещества (++)



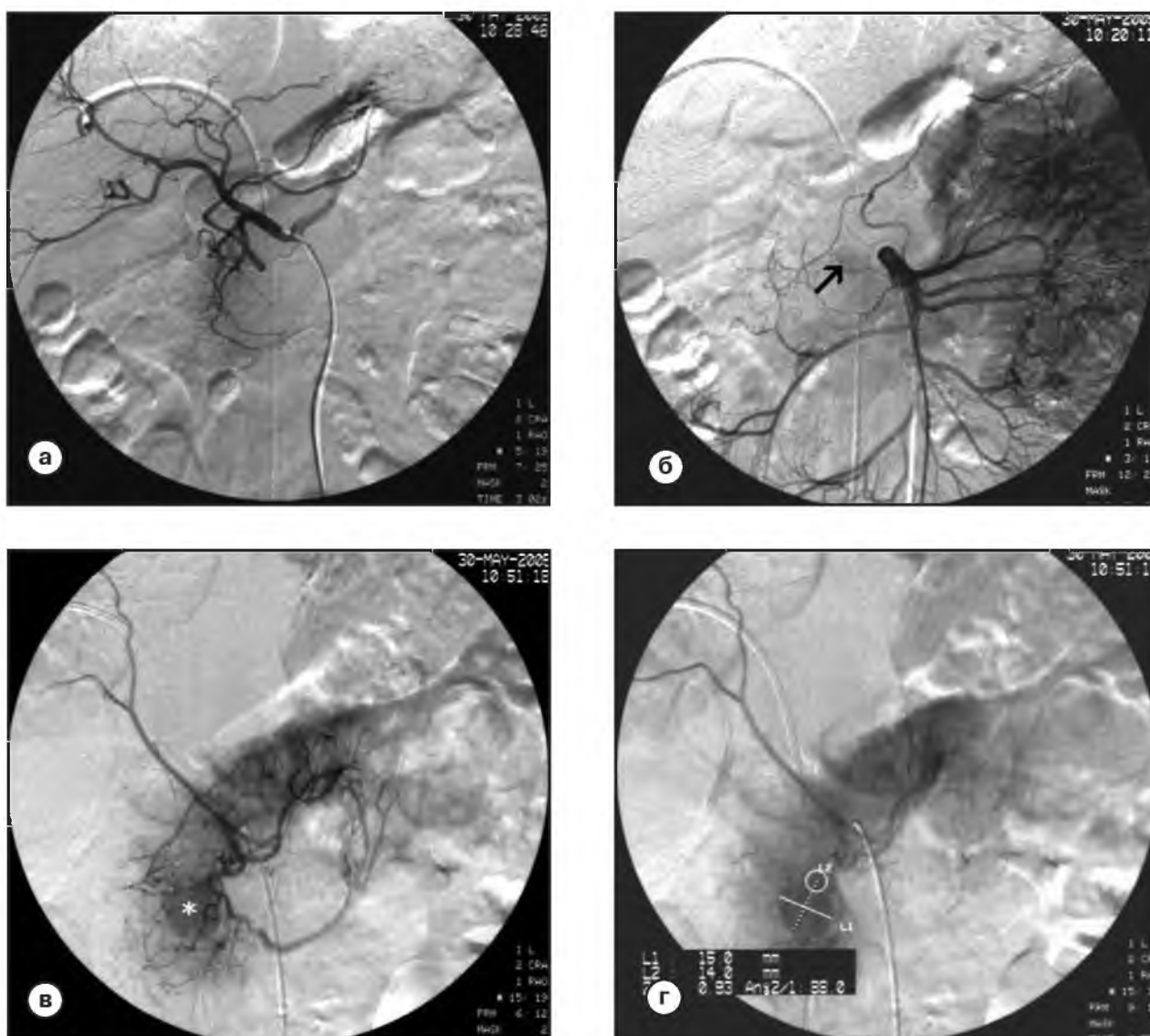
**Рис. 7.** Дигитальная субтракционная целиакография б-ной Ж., 51 год  
 а – на целиакограмме патологических образований в поджелудочной железе не определяется (исследование выполнено в другом лечебном учреждении на аппарате «Ангиотрон» – матрица 512×512);  
 б – на целиакограмме в позднюю артериальную фазу в теле поджелудочной железы определяется образование 19×17 мм (L1, L2) со средней степенью накопления контрастного вещества (++)



максимальный подъем ИРИ, позволивший правильно диагностировать очаг гиперинсулинизма в области кровоснабжения данной артерии. Полученные результаты представлены в табл. 6.

Лучшие данные получены при стимуляции «зоны гиперинсулинизма» в 1-ю очередь, и они не зависели от вводимой дозы стимулятора. При стимуляции патологического очага во 2-ю или 3-ю очередь количество положительных отве-

тов снижалось почти в 2 раза независимо от дозы кальция. Максимальный подъем ИРИ наблюдался даже при стимуляции «зоны гиперинсулинизма» в 4-ю или 5-ю очередь, однако это имело место только при введении удвоенной дозы раствора глюконата кальция. Эти 7 подъемов ИРИ были максимальными по уровню (более 4 раз). Неудовлетворительные результаты получены при стимуляции «зоны гиперинсулинизма» в 4-ю очередь в 7 наблю-



**Рис. 8.** *Цифровая субтракционная ангиография б-ной Б., 47 лет. Инсулинома крючковидного отростка поджелудочной железы*

*а – на печеночной артериограмме патологических образований в ее головке не определяется;*

*б – на в-мезентерикограмме в артериальную фазу в ее крючковидном отростке слабо контрастируется (+) округлое образование (стрелка);*

*в – на суперселективной артериограмме нижней панкреато-дуоденальной артерии в артериальную фазу четко визуализируется округлое образование (\*) с повышенным накоплением контраста (+++);*

*г – на суперселективной артериограмме нижней панкреато-дуоденальной артерии в позднюю артериальную фазу четко визуализируется округлое образование размером 15×14 мм (L1, L2) – инсулинома*

дениях во 2-й группе. Данный феномен можно объяснить в 2 случаях активными метастазами в печени, в остальных – максимальным выбросом инсулина и невозможностью дополнительного выхода гормона из очага гиперинсулинизма. В доступной литературе данный вопрос не анализируется, вероятно, из-за малого количества наблюдений. Мы рекомендуем начинать артериально-стимулированный забор

крови в 1-ю очередь со стимуляции вероятного очага гиперинсулинизма. Локализацию образования определяли на основании эндоскопического (рис. 9) или чрескожного ультразвукового исследования, результатов мультиспиральной КТ (рис. 10) либо во время исследования по данным ангиографии.

Чувствительность артериально-стимулированного забора крови в 1-й и 2-й группах в за-



Таблица 5.

**Уровень и время максимального подъема ИРИ при артериально-стимулированном заборе крови**

Параметры ИРИ	Максимальный подъем ИРИ		Время максимального подъема ИРИ			
	2-4	> 4	30"	1"	2"	3"
1-я (21)	16 (14,8%)	5 (4,6%)	2 (1,9%)	14 (13,0%)	7 (6,5%)	-
2-я (87)	50 (46,3%)	37 (34,3%)	35 (32,4%)	41 (37,9%)	9 (8,3%)	-
Всего (108)	66 (61,1%)	42 (38,9%)	37 (34,3%)	55 (50,9%)	16 (14,8%)	-

Таблица 6.

**Зависимость максимального подъема ИРИ от порядка артериально-стимулированного забора крови при диагностике очагов гиперинсулинизма**

Номер подгруппы Группа	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1-я (n = 21)	12	5	3	1	-
2-я (n = 87)	38	27	16	5	1
Всего (n = 108)	50 (46,3%)	32 (29,6%)	19 (17,6%)	6 (5,6%)	1 (0,9%)

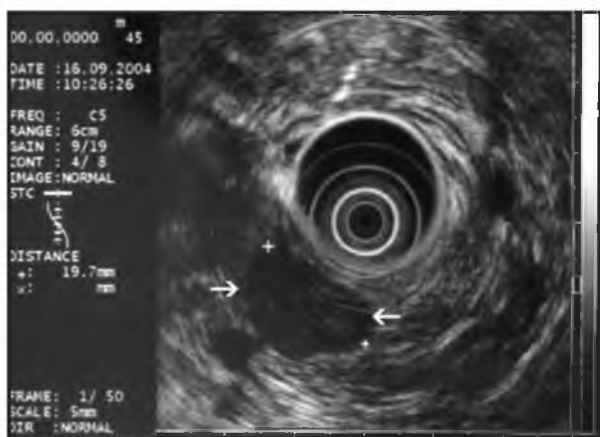
в зависимости от локализации причины органического гиперинсулинизма, размеров образования, массы тела и положения опухоли в поджелудочной железе представлена в табл. 7.

Доза вводимого кальция не влияла на точность выявления «зон гиперинсулинизма». Размеры опухоли не оказывали существенного влияния на диагностические возможности метода. Его точность также не зависела от массы тела пациента и положения образования в толще поджелудочной железы – она превышала 85%. Артериально-стимулированный забор крови в 70% случаев позволил выявить «зону гиперинсулинизма», связанную с гиперплазией β-клеток.

В 4 случаях микроаденоматоза и гиперплазии β-клеток только артериально-стимулированный забор крови позволил определить об-

ласть наибольших изменений в ткани поджелудочной железы. Во всех случаях полученные результаты в дальнейшем были подтверждены гистологическими исследованиями макропрепарата.

Артериально-стимулированный забор крови позволил поставить правильный диагноз при неясной ангиографической картине у 2 (1,8%) пациентов. У 3 (2,7%) больных этот метод дал возможность определить локализацию второй опухоли, не выявленной при ангиографии. Артериально-стимулированный забор крови дополняет ангиографическое исследование. Однако тщательный анализ ангиограмм позволяет не только выявить варианты кровоснабжения опухоли, дающие возможность правильно интерпретировать результаты артериально-стимулированного забора крови,



**Рис. 9.** Эндоскопическая сонограмма б-ного Д., 45 лет. На границе тела и хвоста поджелудочной железы определяется образование (стрелки) неправильной округлой формы размерами 19,7×14 мм с четкими контурами пониженной эхогенности гомогенной эхоструктуры



**Рис. 10.** Мультиспиральная КТ брюшной полости б-ного Е., 48 лет. Артериальная фаза. Инсулинома головки поджелудочной железы: по ее наружно-внутреннему контуру интенсивно контрастируется округлое образование размером 14×12 мм (стрелка)

**Чувствительность артериально-стимулированного забора крови в 1-й и 2-й группах**

**Таблица 7.**

Параметры		Инсулинома		Гиперплазия В-клеток		Всего
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Локализация	головка	8/9	33/34 (97,1%)	–	1/2	42/45 (93,3%)
	тело	7/8	26/30 (86,7%)	–	1/2	34/40 (85,0%)
	хвост	5/5	22/25 (88,0%)	1/2	4/4	32/36 (88,9%)
Размер	< 1,0 см	1/1	7/8	–	–	8/9 (88,9%)
	1,0–2,0 см	13/15 (86,7%)	66/72 (91,7%)	–	2/3	81/91 (89,0%)
	> 2,0 см	7/7	9/10	1/2	4/5	19/21 (90,5%)
Масса тела	норма	14/15 (93,3%)	44/48 (91,7%)	1/1	3/5	62/69 (89,9%)
	ожирение	6/7	37/41 (90,2%)	0/1	3/3	46/52 (88,5%)
Расположение опухолей	поверхностное	3/4	12/14 (85,7%)	–	–	15/18 (83,3%)
	внутри-железистое	17/18 (94,4%)	69/75 (92,0%)	–	–	86/93 (92,5%)
Итого		20/22 (90,9%)	81/89 (91,0%)	1/2	6/8	108/121 (89,3%)

но и выявить инсулиномы, которые нельзя уверенно определить на основании забора крови.

Одному пациенту с сомнительными данными на основании данных селективной ангиографии артериально-стимулированным забором крови удалось поставить правильный диагноз, а у больного с множественными инсулиномами он не позволил выявить одну из опухолей, в то время как на селективных ангиограммах она определялась.

## Обсуждение

При ангиографическом исследовании лучше всего выявляли образования в головке железы, что отличается от данных других авторов [8, 16]. Скорее всего это связано с большей частотой использования селективной ангиографии и дигитальной субтракции при проведении этого исследования.

Положение очага органического гиперинсулинизма в паренхиме железы не влияло на результаты ангиографии, поверхностные и внутрижелезистые образования диагностировали практически с одинаковой частотой. Это связано с тем, что основные ангиографические симптомы очага гиперинсулинизма – наличие патологических сосудов и степень накопления в нем контрастного вещества.

Скорее всего недостаточно высокая чувствительность ангиографии по данным литературы [8, 22] при выявлении органического гиперинсулинизма связана с наличием классической картины инсулиномы только у 1/4 больных. Авторы из-за отсутствия большого опыта ангиографической диагностики инсулином (менее 20 наблюдений в каждом исследовании) не учитывали симптомы для большинства инсулином, описанные нами. Наши данные по ангиографической диагностике органического гиперинсулинизма превосходят результаты других исследований [5, 8, 25, 26], так как мы использовали селективное контрастирование ветвей чревного ствола и дигитальную субтракционную ангиографию.

При артериально-стимулированном заборе крови выявлено 108 (89,3%) из 121 «зоны гиперинсулинизма». Неудовлетворительный результат получен в 13 наблюдениях. В 2 случаях не были учтены анатомические особенности кровоснабжения опухоли и высказано предположение о второй ее локализации. У 7 больных с множественными инсулиномами одну из них не определили из-за низкой гормональной ак-

тивности. В 2 наблюдениях отмечено падение уровня ИРИ после стимуляции, а у 2 пациентов из-за высокоактивных метастазов инсулиномы в печени получена неотчетливая картина забора крови.

По данным литературы [27] при наличии метастазов в печени из-за патологического коллапса артериального и венозного кровотока артериально-стимулированный забор крови не имеет диагностической ценности, поскольку дает ложноположительные результаты. Сходные данные получены другими авторами [5, 9, 28]. Японские исследователи [29] рекомендуют суперселективную катетеризацию и стимуляцию кальцием дорсальной артерии поджелудочной железы для более точной локализации инсулином в ее теле или хвосте, что улучшило чувствительность артериально-стимулированного забора крови с 78% до 89%.

Достоверным при определении зоны поражения мы считаем повышение ИРИ в 2 раза после введения глюконата кальция в артерию, питающую зону поражения поджелудочной железы, по сравнению с его базальными показателями. Такого же мнения придерживаются практически все исследователи, занимающиеся артериально-стимулированным забором крови [5, 17, 22, 28]. Напротив, при ЧЗК из вены, дренирующей очаг гиперинсулинизма, диагностически достоверным считается повышение уровня ИРИ в 4 раза [30]. Более низкий его подъем при артериально-стимулированном заборе крови для достоверной диагностики связан с выбросом инсулина при стимуляции очага гиперинсулинизма и его разведением в венах печени до момента взятия пробы крови. При стимуляции кальцием из опухолевых клеток одновременно с инсулином выделяются С-пептид, степень подъема которого практически соответствует инсулину, и проинсулин [31]. Некоторые авторы рекомендуют проводить измерение только ИРИ [31], тогда как другие предлагают в сомнительных случаях дополнительно использовать определение С-пептида [32].

Введение минимальных доз стимулятора дает диагностический эффект, поэтому можно отказаться от введения больших доз кальция, как рекомендуют некоторые исследователи [9, 11]. Их уменьшение до 0,015 мэкв/кг [27] или до 0,00625 мэкв/кг [33] позволило локализовать 7 и 5 случаев гиперинсулинизма соответственно. В целом вводимое количество кальция в 10 раз меньше того объема, который вводили при внутривенной стимуляции [21].

Минимальная доза кальция не вызывает избыточного выброса инсулина, приводящего к гипогликемической коме во время исследования [33], или его высокой концентрации в венах печени либо гиперкальциемии. Данный феномен может привести к неправильной интерпретации полученных данных, если в качестве контрольной точки использовать только результаты пробы крови перед каждой стимуляцией (2-я группа). Для расчетов в сомнительных случаях мы используем дополнительно уровень базального инсулина в печеночной вене до начала первой стимуляции.

Наличие подъема ИРИ на 30-й или 60-й секунде позволяет отказаться от лишних проб крови на 3-й и 5-й минуте, что сокращает время обследования и снижает его стоимость. Наши данные практически совпадают с результатами авторов [9, 27, 28, 33], которые описывают максимальный подъем ИРИ на 30-й секунде. Нельзя согласиться с мнением группы авторов [27], использующих введение контраста для определения отсутствия сброса крови в другие артериальные бассейны, об отрицательном влиянии ангиографии на результаты забора крови, так как контрастное вещество может также стимулировать выброс инсулина. Наши данные этого не подтверждают. Возможно, это связано с использованием неионных контрастных препаратов и проведением селективной артериографии после стимуляции с промежутком не менее 5 минут. Учитывая данные сведения, мы рекомендуем по возможности избегать селективной артериографии или проводить ее через 7–10 минут после окончания очередной стимуляции для выравнивания гормонального фона.

Основную роль в диагностических возможностях стимулированного забора крови играла только гормональная активность инсулиномы. Подобные результаты получены другими авторами [34, 35].

### **Клиническое наблюдение**

Больная Р., 36 лет, поступила в ФХК им. Н.Н. Бурденко 04.05.1996 г. с жалобами на выраженную слабость, периодически возникающее чувство голода, сопровождающиеся судорогами и потерей сознания. Это случалось после приема сладкой пищи. Содержание глюкозы крови на высоте приступа снижалось до 2,0 ммоль/л. Впервые приступ гипогликемии был в 1995 году. Пациентка поправилась на 20 кг. У нее стало отмечаться снижение памяти и интеллекта. Проба с голоданием поло-

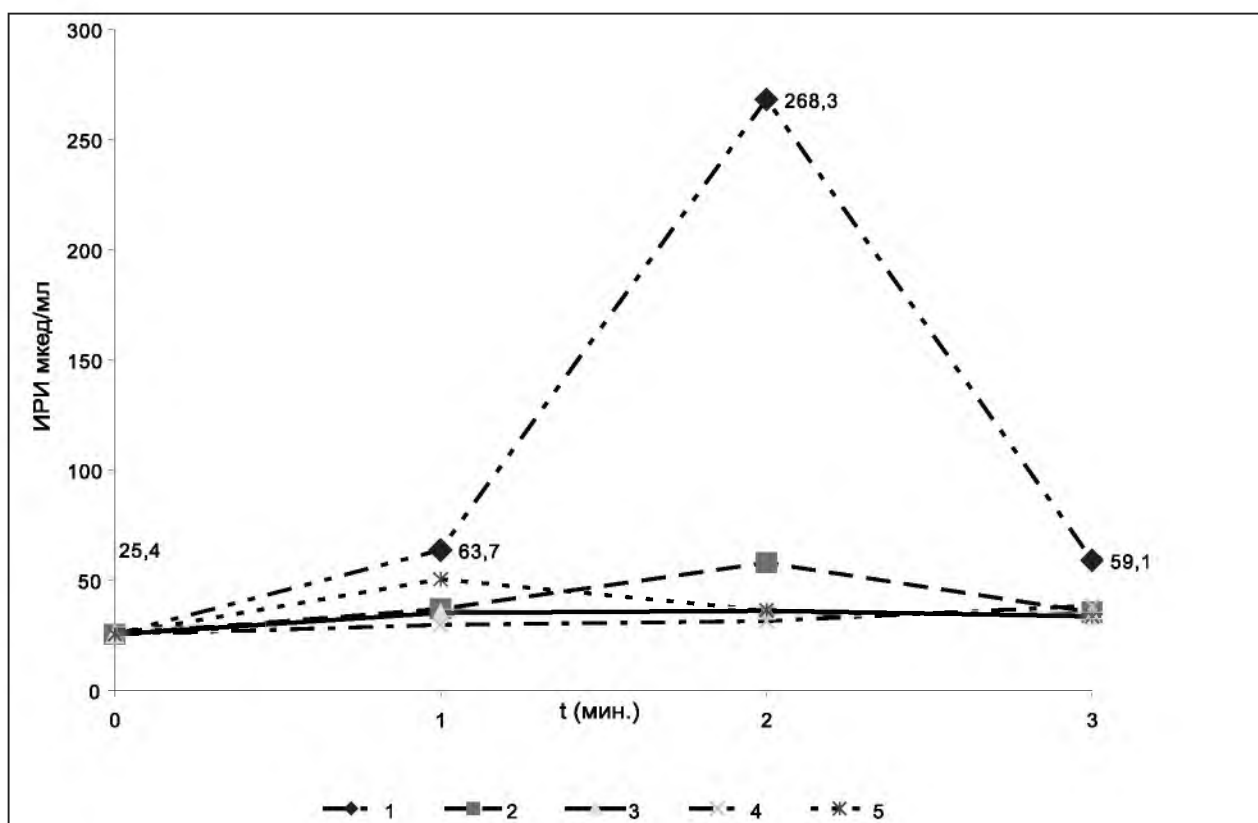
жительная на 5-м часу (глюкоза крови – 1,8 ммоль/л). ИРИ – 54,4 мкед/мл.

По данным УЗИ и КТ брюшной полости объемные образования в поджелудочной железе и печени не обнаружены. Целиакография и верхняя мезентерикография (от 16.05.96) – в области хвоста поджелудочной железы имеется васкуляризированное образование 1,5×2,0 см, накопление контраста в паренхиматозную фазу (++) (по данным операции ложноположительная локализация); второе образование 1,5×1,5 см со степенью накопления контраста (+) определяется в головке поджелудочной железы и кровоснабжается патологическими сосудами из верхней брыжеечной артерии. Заключение: инсулиномы головки и хвоста поджелудочной железы.

При артериально-стимулированном заборе крови отмечено повышение уровня ИРИ в 12,5 раза при введении кальция в верхнюю брыжеечную артерию (рис. 11). Результаты забора крови указывали на наличие инсулиномы в головке поджелудочной железы.

Больная прооперирована 21.05.1996 г. После частичной мобилизации тела и хвоста поджелудочной железы пропальпировать в ней инсулиному невозможно. Интраоперационное УЗИ поджелудочной железы – опухоль в ней не определяется. Учитывая данные артериально-стимулированного забора крови, проведена полная мобилизация головки поджелудочной железы, после этого пальпаторно в глубине крючковидного отростка нечетко выявлена опухоль. Выполнено УЗИ с установкой датчика на заднюю поверхность головки и крючковидного отростка: в глубине его ткани определяется гипозоногенное образование 0,8×1,6 см – инсулинома. Выполнена резекция крючковидного отростка. На макропрепарате: опухоль темно-вишневого цвета диаметром 1,1 см, гистологически – инсулинома солидного строения. После операции уровень ИРИ снизился до 18 мкед/мл. Именно артериально-стимулированный забор крови позволил с уверенностью определить зону поражения (дополнительно к данным ангиографии).

При интерпретации данных артериально-стимулированного забора крови необходимо учитывать варианты кровоснабжения опухоли. Так, в 2 наших наблюдениях имелся относительный и абсолютный подъем уровня ИРИ при стимуляции артериального русла непораженной части поджелудочной железы. Тщательный анализ ангиоархитектоники соответствующего артериального бассейна позволил



**Рис. 11.** Показатели ИРИ при артериально-стимулированном заборе крови у больной Р., 36 лет. Опухоль головки поджелудочной железы. Точки стимуляции:  
 1 – верхняя брыжеечная артерия; 2 – правая печеночная артерия; 3 – желудочно-двенадцатиперстная артерия; 4 – проксимальный отдел селезеночной артерии; 5 – дистальный отдел селезеночной артерии

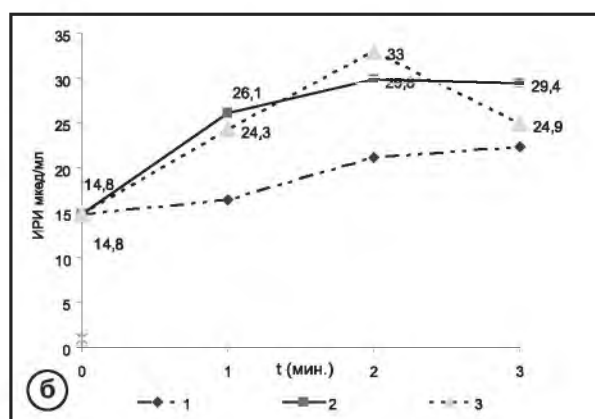
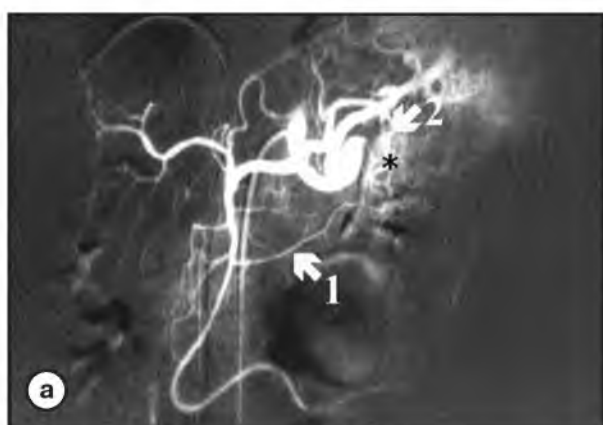
выявить варианты кровоснабжения поджелудочной железы и объяснить данный феномен. В другом случае при артериально-стимулированном заборе крови отмечено повышение уровня ИРИ в бассейнах двух артерий, питающих различные отделы поджелудочной железы. Детальное изучение ангиограмм позволило выявить вариант кровоснабжения поджелудочной железы и поставить правильный диагноз.

**Клиническое наблюдение**

Больная П., 45 лет, поступила в ФХК им. Н.Н. Бурденко 22.05.1996 г. с жалобами на выраженную слабость, чувство голода, возникающие после перерыва в приеме пищи или физической нагрузки. Эти состояния купировались приемом сладкой пищи. Приступы гипогликемии беспокоят в течение двух лет. За это время развилась выраженная энцефалопатия с резким снижением интеллекта. Проба с голоданием положительная на 17-м часу (глюкоза крови снизилась до

1,2 ммоль/л). ИРИ – 30 мкед/мл. УЗИ и КТ не выявили образований в поджелудочной железе.

Целиакография (от 27.05.96): в хвосте поджелудочной железы определяется васкуляризированное образование диаметром 23 мм, накопление контрастного вещества (++). Оно кровоснабжается из селезеночной и желудочно-двенадцатиперстной артерий (вариант отхождения поперечной артерии поджелудочной железы от желудочно-двенадцатиперстной артерии) (рис. 12 а). При проведении артериально-стимулированного забора крови не удалось войти катетером в желудочно-двенадцатиперстную артерию, однако стимуляция ткани головки поджелудочной железы осуществлялась путем введения раствора глюконата кальция в общую печеночную артерию. Уровень гормона был повышен в 2 раза при введении стимулятора в общую печеночную артерию (питающая артерия отходит от желудочно-двенадцатиперстной) и в 2,5 раза – в проксимальный отдел селезеночной артерии (рис. 12 б).



**Рис. 12.** Сочетанное ангиографическое исследование б-ной П., 45 лет. Инсулинома тела поджелудочной железы  
 а – дигитальная целиакограмма: в артериальную фазу в хвосте поджелудочной железы определяется васкуляризованное образование (стрелка) с накоплением контрастного вещества (++). Оно кровоснабжается из селезеночной и желудочно-двенадцатиперстной артерии

1 – поперечная артерия поджелудочной железы; 2 – задняя артерия поджелудочной железы;

б – показатели ИРИ при артериально-стимулированном заборе крови

Точки стимуляции:

1 – верхняя брыжеечная артерия; 2 – общая печеночная артерия; 3 – селезеночная артерия

Сопоставление данных целиакографии с результатами артериально-стимулированного забора крови позволило поставить диагноз «инсулинома хвоста поджелудочной железы».

Больная прооперирована 03.06.1996 г. При интраоперационной ревизии удалось обнаружить только одну опухоль размером 0,9 см в хвосте поджелудочной железы. Выполнена ее дистальная резекция. Уровни глюкозы крови ИРИ после операции нормализовались. При-

ступов гипогликемии у пациентки больше не было.

### Заключение

Сочетанная (селективная ангиография и артериально-стимулированный забор крови) радиологическая диагностика причин органического гиперинсулинизма позволила точно локализовать опухоль или зону гиперплазии В-клеток в 96,8% случаев. ■

### Список литературы

1. Boden G. Glucagonomas and insulomas. *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 1989; 18: 831–845.
2. Service F.J. Hypoglycemic disorders. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1144–1152.
3. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы. М.: Медицина, 1995; 101–115.
4. Reznik Y., Coffin C., Courtheoux P. et al. Topographical diagnosis of insulinoma of the pancreas. Value of the test of intra-arterial calcium infusion. *Presse Med.* 1997; 26: 848–851.
5. Brown C.K., Bartlett D.L., Doppman J.L. et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery.* 1997; 122: 1189–1193.
6. Semelka R.C., Cumming M.J., Shoenut J.P. et al. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology.* 1993; 186: 799–802.
7. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 711–719.
8. Антонов А.В. Возможности и клиническое значение топической диагностики инсулином. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1981; 21.
9. Doppman J.L., Chang R., Fraker D. L. et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with cal

- cium. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 269–273.
10. Galiber A.K., Reading C.C., Charbonneau J.W. et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology.* 1988; 166: 405–408.
  11. Grosembacher L., Garcia Monaco R., Sivori E. et al. A new methodology for the preoperative localization of occult insulinomas. *Medicina (B. Aires).* 1997; 57: 651–656.
  12. Junginger Th., Bottger Th., Beyer T., Thelen M. Der organische Hyperinsulinismus. *Dtsch. Arzteblatt.* 1990; 44: 341–343.
  13. Pitre J., Soubrane O., Dousset B. et al. [Pancreatic echoendoscopy and preoperative localization of insulinomas] [article in French]. *Ann. Chir.* 1998; 52: 369–373.
  14. Hiramoto J.S., Feldstein V.A., LaBerge J.M., Norton J.A. Intraoperative ultrasound and pre operative localization detects all occult insulinomas. *Arch. Surg.* 2001; 136: 1020–1025.
  15. Roche A., Raisonier A., Gillon-Savouret M.C. Pancreatic venous sampling and arteriography in localizing insulinomas and gastrinomas: procedure and results in 55 cases. *Radiology.* 1982; 145: 621–627.
  16. Марков И.Н., Привезенцева Т.В. Ангиография в диагностике инсулином поджелудочной железы. *Хирургия.* 1981; 11: 6–10.
  17. Doppman J.L., Shawker T.H., Miller D.L. Localization of islet cell tumors. *Gastrointest. Clin. North. Am.* 1989; 18: 793–804.
  18. Yamauchi H., Miyagava K., Maeda M. et al. Surgical management of insulinoma: diagnosis of tumor location and high incidence of malignancy. *Jpn. J. Surg.* 1986; 1: 8–15.
  19. Кондрашин С.А., Егоров А.В. Сочетанная ангиографическая диагностика инсулином. *Мед. радиол.* 1996; 6: 23–25.
  20. Мадан А. Ангиография и артериально-стимулированный забор крови в топической диагностике органического гиперинсулинизма. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1999; 23.
  21. Brunt L.M., Veldhuis J.D., Dilley W.G. et al. Stimulation of insulin secretion by a rapid intravenous calcium infusion in patients with beta-cell neoplasms of the pancreas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 210–216.
  22. Doppman J.L., Miller D.L., Chang R. et al. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology.* 1991; 178: 237–241.
  23. Paivansalo M., Makarainen H., Siniluoto T. et al. Ultrasound compared with computed tomography and pancreatic arteriography in detection of endocrine tumours of the pancreas. *Eur. J. Radiol.* 1989; 9: 173–178.
  24. Rossi P., Baert A., Passariello R. et al. CT of functioning tumors of the pancreas. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 144: 57–60.
  25. Angeli E., Vanzulli A., Castrucci M. Et al. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom. Imaging.* 1997; 22: 295–303.
  26. Lo C.Y., Lam K.Y., Kung A.W. et al. Pancreatic insulinomas. A 15-years experience. *Arch. Surgery.* 1997; 132: 926–930.
  27. Pereira P.L., Roche A.J., Maier G.W. et al. Insulinoma and islet cell hyperplasia: value of the calcium intraarterial stimulation test when finding of other preoperative studies are negative. *Radiology.* 1998; 206: 703–709.
  28. Defreyne L., Konig K., Lerch M.M. et al. Modified intra-arterial calcium stimulation-with venous sampling test for preoperative localization of insulinomas. *Abdom. Imaging.* 1998; 23: 322–331.
  29. Baba Y., Miyazono N., Nakajo M. et al. Localization of insulinomas. Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS. *Acta Radiol.* 2000; 41: 172–177.
  30. Pedrazzoli S., Pasquali C., Miotto D. et al. Transhepatic portal sampling for preoperative localization of insulinomas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1987; 165: 101–106.
  31. Won J.G., Tseng H.S., Yang A.H. et al. Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells. *Metabolism.* 2003; 52: 1320–1329.
  32. Sung Y.M., Do Y.S., Shin S.W. et al. Selective intra-arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of insulinomas. *Korean J. Radiol.* 2003; 4: 101–108.
  33. O'Shea D., Rohrer-Theurs A.W., Lynn J.A. et al. Localization of insulinomas by selective intra-arterial calcium injection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 1623–1627.
  34. Lee W.L., Won J.G., Chiang J.H. et al. Selective intra-arterial calcium injection in the investigation of adult nesidioblastosis: a case report. *Diabet Med.* 1997; 14: 985–988.
  35. Ito K., Takada T., Amano H. et al. Localization of islet-cell hyperplasia: value of pre- and intra operative arterial stimulation and venous sampling. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2004; 11:203–206.

## ANGIOGRAPHY AND INTRA-ARTERIAL CALCIUM STIMULATION TEST IN LOCALIZING THE SOURCE OF ORGANIC HYPERINSULINISM

**S.A. Kondrashin, A.V. Egorov, I.L. Pashkova, E.M. Mayorova**

The authors report of 126 patients with organic hyperinsulinism operated on in 1998–2004 (84 males, 42 females, mean age 44,5–4,2 years). Insulinoma was found in 114 patients (90,5%), beta-cells hyperplasia and microadenomatosis in 12 (9,5%), solitary tumor in 106, and multiple tumors in 8 cases. 46 of 125 insulinomas (36,8%) were localized in pancreatic head, 45 (36,0%) in the body, and 34 (27,2%) in the tail of pancreas.

Angiography (highly selective contrast injections to celiac artery, its branches and upper mesenteric artery) with digital subtraction and magnification was performed in all cases. Selective intra-arterial injection of Calcium Gluconate (1,8–3,6 mg) with sampling of right hepatic vein immunoreactive insulin (30 sec, 1 min, 2 min and 3 min after stimulation) was done to 110 patients. Sensitivity of the angiographic method was as high as 79,9%. Intra-arterial Calcium stimulation test helped to regionalize 108 of 121 «sources of hyperinsulinism». Combination of angiography and Calcium stimulation test shown to be effective in 96,8% cases.

**Key words:** *insulinoma,  $\beta$ -cells hyperplasia, angiography, intra-arterial calcium stimulation test, hepatic vein insulin sampling, immunoreactive insulin.*

**ESCR**  
**European Society of  
 Cardiac Radiology**

### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в ежегодном конгрессе Европейского общества по сердечно-сосудистой радиологии (ESCR),

**который состоится  
 в Порто (Португалия)  
 16–18 октября 2008 года**

Информация о конгрессе и регистрации, подача тезисов – по адресу  
**[www.escr.org](http://www.escr.org)**