

72. Van Gaal L., Vansant G., Van Acker K., De Leeuw I. // J. Amer. Coll. Nutr. — 1988. — Vol. 7. — P. 402.
 73. Van Gaal L., Vansant G., Vandevoorde K. et al. // Int. J. Obes. — 1989. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 141.
 74. Van Gaal L. F., Vanuytsel J. I., Greet A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 333–338.
 75. Vansant G., Den Besten C., Weststrate J., Deurenberg P. // Ibid. — 1988. — Vol. 12. — P. 133–140.
 76. Vansant G., Van Gaal L., De Leeuw I. // J. Amer. Coll. Nutr. — 1989. — Vol. 8. — P. 597–601.

77. Ward K. D., Sparrow D., Vokonas P. S. et al. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18, N 2. — P. 137–144.
 78. Weaver J. U., Kopelman P. G., Shelbourn S. L. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 87.
 79. Weinsier R. L., Norris D. J., Birch R. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 10, N 1. — P. 11–17.
 80. Weststrate J., Dekker J., Stoel M. et al. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39. — P. 11–17.

Поступила 10.10.95

© Е. П. ГИТЕЛЬ, В. В. ФАДЕЕВ, 1996

УДК 616.37-006.88-08]-07

Е. П. Гитель, В. В. Фадеев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов), клиника акушерства и гинекологии (дир. — проф. М. Н. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова

Эндокринные опухоли поджелудочной железы (островково-клеточные) и желудочно-кишечного тракта являются достаточно редкими заболеваниями — частота выявления новых случаев от 0,4 до 1,5 на 100 000 жителей [20]. Вместо более широкого термина "АПУДомы" в последнее время в клинической литературе из практических соображений стал более употребим термин "гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли" (ГЭПЭО). В результате многочисленных клинических и фундаментальных исследований в настоящее время описано около 19 типов ГЭПЭО и более 40 продуктов их секреции [22]. Большинству опухолей свойственна мультигормональная секреция, но развитие клиники эндокринного синдрома определяется преобладанием выработки какого-то одного гормона [3, 14]. Основными ГЭПЭО являются инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома, и гормонально-неактивные эндокринные опухоли [11, 58, 59]. Под гормонально-неактивными ГЭПЭО подразумеваются опухоли, происходящие из эндокринных клеток, но лишенные способности секретировать тот или иной гормон. ГЭПЭО различаются не только по продукции того или иного гормона, но и по характеру опухолевого роста. За исключени-

ем инсулином, в основном речь идет о злокачественных опухолях (см. таблицу), но по сравнению с другими карциномами спонтанный рост опухоли чаще бывает относительно медленным. Существенное клиническое значение, во многом определяющее лечебные подходы, имеет очень различный темп опухолевого роста. Описаны случаи спонтанного течения процесса более 10 лет [10], а также бурный рост опухоли, приводящий к смерти буквально за месяцы. В последние годы интерес к ГЭПЭО значительно возрос, что, вероятно, связано с созданием более совершенных методов топической диагностики и лечения, которые значительно улучшили прогноз.

Диагностика и топическая диагностика

В диагностическом поиске при ГЭПЭО можно условно выделить 3 этапа: 1-й — клинический этап (см. таблицу), 2-й — параклиническое подтверждение синдрома гиперсекреции гормона, куда относится ряд тестов, описанных в руководствах по эндокринологии [4]. Существенные дополнения в этом аспекте отсутствуют, но можно указать на ряд находящихся на стадии разработки направлений. Так, показано, что для злокачественных ГЭПЭО характерен повышенный уровень

Классификация, симптоматика и симптоматическое лечение важнейших ГЭПЭО [59]

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация первичной опухоли	Секретируемый гормон	Частота злокачественности	Симптоматическая терапия
Инсулинома	Гипогликемия натошак	Поджелудочная железа	Инсулин	<5%	Диазоксид Октреотид
Гастриннома (синдром Золлингера — Эллисона)	Гиперсекреция НСГ, рецидивирующие язвы, поносы	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90%	Омепразол, H ₂ -блокаторы
ВИПома (синдром Вернера — Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия	Поджелудочная железа, симпатический ствол	ВИП ГисИзП	>75%	Октреотид
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50%	Октреотид
Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии, бронхоспастическая	Тонкая кишка	Серотонин, простагландины, тахикинины, гистамин	100%	Октреотид (антагонисты серотонина, фенотиазиновые производные)
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствует	>90%	Не требуется

Примечание. ВИП — вазоинтестинальный пептид, ГисИзП — гистидин-изолейциновый пептид.

в плазме общей для всех гликопротеиновых гормонов α -субъединицы, а также свободной β -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина [30]. Иммуногистохимически показано, что только злокачественные гастриномы могут экспрессировать мРНК АКТГ [47]. Высокая иммунореактивность глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), характерная для ГЭПЭО, в основном свойственна опухолям, еще не давшим метастазов [24].

Принципиально, что островково-клеточные опухоли поджелудочной железы могут быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий-1 (МЭН-1), куда, помимо этого, входят опухоли паращитовидных желез и аденогипофиза. У 65–80% больных с МЭН-1 имеются ГЭПЭО [61]. Таким образом, при симптомах ГЭПЭО как больные, так и их родственники должны быть целенаправленно обследованы для исключения или подтверждения гиперпаратиреоза и поражения аденогипофиза [4, 6]. Высказывается мнение, что карциноид двенадцатиперстной кишки может быть частью синдрома МЭН-3, включающего феохромоцитому и гиперпаратиреоз [29]. Лечение больных с синдромом МЭН требует определенной этапности и, таким образом, несколько иных подходов, чем лечение изолированных ГЭПЭО, описанных в данной работе.

Топическая диагностика — 3-й этап диагностики ГЭПЭО, при которой выясняется не только локализация, но и характер, стадия и темпы прогрессирования опухолевого процесса. Методы топической диагностики ГЭПЭО можно сгруппировать следующим образом: УЗИ: а) стандартное; б) эндоскопическое; в) интраоперационное; доплерография: а) обычная; б) эндоскопическая; томография: а) компьютерная; б) магнитно-резонансная; эндоваскулярные методы: а) ангиография; б) исследование проб портальной венозной крови; скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Информативность стандартного УЗИ считают ниже, чем других методов из-за недостаточной интенсивности внутреннего эхосигнала от опухоли [1, 57]. Эндоскопическое УЗИ наряду со скинтиграфией соматостатиновых рецепторов стало наиболее перспективным методом [11, 57, 60]. Как было показано, чувствительность эндоскопического УЗИ в диагностике эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта составила 69 и 70% соответственно при специфичности метода 80%, что в данном исследовании оказалось выше, чем у других методов [60]. Не меньшую ценность имеет и интраоперационное УЗИ [43], но необходимо стремиться локализовать опухоль до операции. Ряд авторов [23] вообще не рекомендуют пытаться локализовать инсулиному до операции, поскольку сочетание интраоперационного УЗИ и пальпации обеспечивает, по их мнению, 100% положительный результат.

Указаний на использование в топической диагностике ГЭПЭО доплерографии мало [57]. Обычная цветная доплерография выявляет внутриопухолевое кровоснабжение примерно в 25% случаев, тогда как эндоскопическая модификация этого метода — в 100% у небольшой группы больных.

Диагностическая ценность таких методов, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, для различных опухолей, по данным разных авторов, значительно варьирует; информативность компьютерной томографии около 50% [4, 31, 33, 35, 63]. До последнего времени одними из самых ценных остаются эндоваскулярные методы. Так, в диагностике инсулином ангиография дает положительный результат в 60–90% случаев [3, 4]. Для смешанной группы больных (инсулиномы, глюкагономы, нефункционирующие опухоли) эта цифра составила 50% [31]. Однако технические сложности, инвазивность исследования и возможные осложнения, связанные с ангиографией, а также сопоставимая с другими методами для ряда опухолей диагностическая ценность заставила искать иные подходы. То же касается и исследования проб портальной венозной крови, которому посвящен ряд работ [17, 27]. После катетеризации портальной системы исследуют пробы крови, и если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50%, то можно думать о соответствующей локализации опухоли.

Новым и весьма перспективным методом топической диагностики ГЭПЭО стала скинтиграфия соматостатиновых рецепторов [11, 33, 35, 63], которая еще не получила широкого применения в нашей стране. Эффективность использования аналога соматостатина длительного действия октреотида (сандостатин, SMS 201–995) показана для большинства ГЭПЭО (см. ниже), что, вероятно, связано с существованием у них соматостатиновых рецепторов. В основе метода лежит связывание соматостатиновых рецепторов ГЭПЭО со специфическими агонистами, в которые введена радиоактивная метка. Таким препаратом является ^{111}In -пентетреотид (^{111}In -pentetreotide; octreoscan-111). На больших группах больных показана высокая диагностическая ценность метода [33, 35]. У пациентов с клиническими и биохимическими признаками опухоли чувствительность топической диагностики первичных опухолей и их метастазов составила 88%. В 34% случаев скинтиграфия соматостатиновых рецепторов по диагностической ценности превзошла, в 52% оказалась равной, а в 14% ниже ценности УЗИ и компьютерной томографии [33]. Метод может оказаться незаменимым для локализации мелких ГЭПЭО (до 1 см), составляющих основную проблему топической диагностики. Однако скинтиграфия соматостатиновых рецепторов не должна противопоставляться другим методам, поскольку она не позволяет выявить опухолевую ткань, лишенную рецепторов. Возможности этого метода следующие [35]: топическая диагностика первичных ГЭПЭО и их метастазов; послеоперационный контроль возникновения рецидива опухоли; дифференциальная диагностика эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами.

Таким образом, топическая диагностика ГЭПЭО является комплексной, индивидуальной и при необходимости может включать в себя оптимальную комбинацию любых перечисленных методов.

Лечение

Лечение ГЭПЭО можно подразделить на хирургическое, антипролиферативное и симптоматическое. В большинстве случаев методом выбора является хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство имеет смысл даже тогда, когда имеются свежие, особенно солитарные, медленно растущие метастазы [51]. В случае гормонально-активной опухоли это часто приводит к значительному уменьшению симптоматики, связанной с гиперсекрецией гормона [61]. Показано, что даже мелкие опухоли могут сочетаться со множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы и печень [47]. Хирургическое вмешательство должно быть экономным и в случае опухолей поджелудочной железы заключаться в удалении только измененного участка. Простая энуклеация является операцией выбора. Когда выполнить ее нельзя, лучшей операцией следует считать дистальную резекцию или панкреатодуоденальную резекцию [23]. Спорные вопросы хирургического лечения ГЭПЭО часто заставляют рассматривать соотношение операционного риска и благоприятных результатов вмешательства, поскольку агрессивные хирургические подходы не всегда улучшают выживаемость [27]. До сих пор не было показано, что лечение печеночных метастазов эмболизацией продлевает жизнь больных. При этом побочные эффекты вплоть до смерти больного от фульминантного некроза печени достаточно часты. Основными показаниями для применения эмболизации считаются изолированные, хорошо васкуляризованные метастазы [7, 16, 59].

Антипролиферативная терапия

Как указывалось, ГЭПЭО различаются не только продуцируемыми гормонами, но и особенностями опухолевого роста: есть опухоли с очень быстрым, молниеносным ростом и с очень медленным ростом и даже без такового в течение ряда лет [10, 15]. Утверждение справедливо как для гормонально-активных, так и для неактивных опухолей. Это имеет большое клиническое значение: антипролиферативная терапия не должна применяться во всех случаях метастатических ГЭПЭО. Перед ее началом необходимо убедиться в прогрессировании опухолевого процесса. Очень медленно растущие опухоли, а также опухоли, прекратившие на длительное время свой рост, делают антипролиферативную терапию не показанной. Таким пациентам в случае гормонально-активных опухолей показана симптоматическая терапия эндокринных синдромов (см. ниже). Антипролиферативную терапию рекомендуется начинать, если у больного имеются четкие признаки прогрессирования опухолевого процесса на протяжении 3–6 мес с момента установления диагноза, выявляемые описанными выше методами. К признакам прогрессирования относят увеличение объема опухоли, а также объема и числа метастазов более чем на 25% [59]. Основными средствами антипролиферативной терапии на сегодняшний день являются октреотид (сандостатин), α -интер-

ферон и химиотерапия [11, 13, 44, 53, 58, 59]. В процессе консервативного лечения большинства опухолей необходимо соблюдать этапность: 1-й этап — октреотид, 2-й этап — октреотид в сочетании с α -интерфероном, 3-й этап — химиотерапия.

Октреотид

Октреотид является длительно действующим аналогом соматостатина. Период полураспада октреотида составляет 100 мин, что в 30 раз больше, чем у естественного соматостатина. Впервые эффективность соматостатина была выявлена в отношении подавления секреции гормона роста при аденоме гипофиза [38]. Впоследствии установили эффективность соматостатина и октреотида в подавлении симптоматики ГЭПЭО, и было показано, что препараты подавляют выброс практически всех гормонов, секретируемых опухолями [49]. Последний феномен используется в симптоматической терапии ГЭПЭО (см. ниже). Соматостатин и октреотид обладают антипролиферативной активностью в отношении ряда солидных опухолей после их пересадки мышам. Это опухоли молочной железы, предстательной железы, легкого, толстой кишки и поджелудочной железы [26]. Механизм, лежащий в основе этого антипролиферативного эффекта, не выяснен. Предполагается, что соматостатин может подавлять секрецию необходимых для роста опухоли гормонов, аутокринных опухолевых факторов роста, влияя на пролиферативную активность путем стимуляции рецепторзависимой тирозинкиназы [39]. Антипролиферативные и антисекреторные влияния, очевидно, не зависят друг от друга [59]. На сегодняшний день открыто 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1–5), которые гетерогенно экспрессированы в различных ГЭПЭО. В связи с этим было показано, что эффективность октреотида в какой-то степени связана с экспрессией SSTR-2 [37].

При симптоматическом лечении гормонально-активных метастатических ГЭПЭО октреотидом сообщалось о пациентах, у которых при длительной терапии удавалось добиться уменьшения размеров опухоли [18, 36, 52, 55, 64]. Из доклада, объединившего данные литературы о 94 больных с метастатическими ГЭПЭО (карциноид, гастринома, ВИПома, глюкагонома, инсулинома), получавших октреотид, следует, что за время наблюдения в 13% случаев отмечено уменьшение объема опухолевой ткани, в 63% — прекращение роста и у 24% больных рост опухоли продолжался [28]. Однако следует отметить, что в данном случае перед началом терапии не оценивали характер роста опухоли, т. е. часть опухолей могла изначально не проявлять прогрессирующего роста. Большой интерес представляют предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования "Sandostatin-Studie" у 122 пациентов с метастатическими ГЭПЭО, которые получали по 200 мг октреотида 3 раза в день. В 4,4% случаев отмечен частичный регресс опухоли, в 50% прекращение роста; у 45,6% рост продолжался [9]. Частота благоприятных ответов на терапию октреотидом со временем уменьшалась с 54,4% на 3-м месяце до 38% на 12-м месяце лечения среди всех больных [9]. По предварительной оценке октреотид

оказался наиболее эффективным у пациентов с карциноидным синдромом в отношении как симптоматики, так и влияния на рост опухоли. Худшие результаты были в случаях гормонально-неактивных ГЭПЭО [9, 59].

На сегодняшний день октреотид считается антипролиферативным препаратом 1-й степени при всех метастатических ГЭПЭО, за исключением инсулиномы и ВИПомы, которые требуют раннего применения химиотерапии [59]. Трехразовые подкожные инъекции октреотида, которые можно делать с помощью шприц-ручек, практически не влияют на качество жизни больных. Терапию октреотидом рекомендуется начинать лишь при четком подтверждении прогрессирования опухолевого процесса; при его отсутствии в случае гормонально-неактивных или малоактивных опухолей октреотид не назначают или назначают в дозах, минимально достаточных для купирования симптоматики, обусловленной опухолевой продукцией гормона (см. ниже).

При отсутствии антипролиферативного эффекта октреотида рекомендуется дополнительное назначение α -интерферона (2-я степень) [59].

Интерферон

Интерферон, в первую очередь α и β , прямо влияет на клеточное деление и экспрессию онкогенов, являясь к тому же иммуномодулятором [12]. Шведская рабочая группа показала, что α -интерферон (α -ИФ) в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю оказывает антипролиферативное влияние на ГЭПЭО. В отдельных случаях отмечалось даже значительное уменьшение опухоли. Одновременно и независимо от этого α -ИФ приводил к снижению секреции продуктов опухоли и, таким образом, к уменьшению симптоматики [45, 56]. Тем не менее точно оценить эффективность α -ИФ на основании этих данных нельзя, поскольку опять же перед началом терапии не был определен характер роста опухоли. Кроме того, имеются сообщения о недостаточном антипролиферативном эффекте α -ИФ [21]. Однако есть данные об эффективности сочетания октреотида и α -ИФ, когда монотерапия этими препаратами оказывалась недейственной [32, 44]. Так, у 6 из 14 пациентов с подтвержденным прогрессирующим ростом опухоли (карциноид, гастринома, гормонально-неактивная опухоль) на фоне монотерапии октреотидом по 200 мг 3 раза в неделю при дополнительном назначении α -ИФ в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю была зафиксирована ремиссия, которая сохранялась спустя 34 мес от начала лечения [44]. Таким образом, при отсутствии антипролиферативного эффекта монотерапии октреотидом рекомендуется дополнительное назначение α -ИФ в указанной дозе [11, 13, 32, 44, 59].

Побочное действие α -ИФ включает в себя гриппоподобные симптомы, изменение картины крови, увеличение активности печеночных ферментов; возможны депрессивные состояния.

Лишь при отсутствии антипролиферативного эффекта указанной комбинации необходимо ставить вопрос о химиотерапии (3-й этап).

Химиотерапия

Как указывалось, в первую очередь вопрос о химиотерапии следует ставить в случае злокачественных инсулином и ВИПом, которые требуют ее раннего назначения и наиболее к ней чувствительны [59]. Вероятно, наилучшей следует считать такую химиотерапию, которая приводит к уменьшению как размеров опухоли, так и клинических симптомов. Химиотерапию можно считать успешной лишь тогда, когда до ее начала был доказан интенсивный рост опухоли, а под ее влиянием опухоль перестала расти. Иногда за успех химиотерапии принимают только снижение содержания продуктов опухолевой секреции в крови или моче, а также возврат к норме других лабораторных показателей, например гликемии при инсулиноме.

Большинство публикаций, посвященных химиотерапии ГЭПЭО, обсуждают применение стрептозотоцина, 5-фторурацила, циклофосфамида, адриамицина и хлорозотоцина [25, 41, 42, 54, 55]. По результатам исследований, чувствительность к химиотерапии при карциноидном синдроме составляет от 20 до 40%, а при эндокринных опухолях поджелудочной железы — от 20 до 60%. Отмечена наибольшая чувствительность опухолей к комбинации стрептозотоцина и адриамицина. В исследовании, анализирующем результаты лечения 100 больных, отмечена эффективность указанной комбинации в отношении продления жизни [42]. Это исследование показало также значительные побочные эффекты химиотерапии. Кроме тошноты, рвоты, алопеции и угнетения кроветворной функции костного мозга, у 3% пациентов при лечении адриамицином развилась сердечная недостаточность, а у 9% при приеме стрептозотоцина и хлорозотоцина — почечная недостаточность (7% больных потребовался гемодиализ) [42]. К тому же следует учесть, что большая часть пациентов получила относительно короткий курс химиотерапии, т. е. тяжесть побочных эффектов в случае длительного лечения была бы, вероятно, больше.

На сегодняшний день для лечения быстрорастущих злокачественных ГЭПЭО рекомендуется следующая схема [59]: 1—5-й день — стрептозотин 500 мг/м² внутривенно; 1—5-й день — 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно; 1-й и 22-й день — адриамицин 50 мг/м² внутривенно. Указанный цикл повторяется каждые 6 нед. Максимальная доза адриамицина 500 мг/м². При повышении уровня креатинина или появлении протеинурии стрептозотин отменяется.

Предлагавшаяся комбинация 5-фторурацила и α -ИФ себя не оправдала [53].

В заключение следует отметить, что химиотерапией можно достичь лишь некоторого улучшения качества жизни, т. е. смягчения клинической симптоматики, замедления роста опухоли и продления жизни больного [59]. Необходимо соизмерять необходимость применения химиотерапии, которая может привести к тяжелым последствиям [42], и исходно удовлетворительное самочувствие больного.

Инсулинома

Поскольку злокачественны менее 5% инсулином (см. таблицу), длительная медикаментозная терапия требуется только тогда, когда имеется метастазирование инсулиномы или значительные сложности предоперационной топической диагностики. Эпизоды гипогликемии купируются приемом пищи или, в тяжелых случаях, введением глюкозы. У части пациентов приступов гипогликемии можно избежать назначением диазоксид (прогликем, гиперстат) или октреотида [46]. Диазоксид подавляет выброс инсулина из секреторных гранул как нормальных, так и опухолевых β -клеток [19]. Этот эффект возможен только в тех случаях, когда инсулинома имеет типичные (тип 1) секреторные гранулы. При нетипичных гранулах или гранулах обоих типов диазоксид неэффективен [19]. Диазоксид неэффективен также при инсулиномах, в которых мало депонирующих секреторных гранул (агранулярные опухоли) и секрет постоянно выделяется в кровяное русло [19]. Эффективная доза диазоксид колеблется между 25 мг 2 раза в день и 200 мг 3 раза в день. Потребность в препарате не может рассматриваться как признак доброкачественности или злокачественности инсулином [59]. Побочными эффектами являются анорексия, тошнота, гиперурикемия, задержка натрия и воды, угнетение кроветворения и миокардиодистрофия с нарушением ритма.

Предсказать эффективность октреотида при инсулиномах так же сложно, как и эффективность диазоксид [46]. Зачастую на терапию октреотидом отвечают те же пациенты, которые отвечают на лечение диазоксидом. Эффективность октреотида, видимо, также связана с типичными секреторными гранулами. Подавление секреции инсулина октреотидом, вероятно, опосредовано через соматостатиновые рецепторы, которые имеют 50% инсулином [34]. При терапии октреотидом следует иметь в виду, что теоретически его тормозящее действие может в большей степени проявиться в отношении контринсулярных гормонов, а не продуцирующим инсулин опухолью, что еще больше усилит склонность к развитию гипогликемий. Однако на практике до настоящего времени такого эффекта октреотида не отмечено [46, 59].

Карциноидный синдром

Помимо серотонина, для развития симптоматики карциноидного синдрома имеют значение тахикинины, брадикинин, простагландины, гистамин и другие медиаторы [5, 8, 62]. Поскольку октреотид наиболее эффективно подавляет диарею, при карциноидном синдроме обусловленную усиленной перистальтикой и секрецией жидкости тонкой кишкой, антагонисты серотонина (метисегрид, ципрогептадин) и другие ранее принятые средства отошли на второй план [62].

Устранить диарею октреотидом абсолютно у всех пациентов не удастся, поскольку сам соматостатин, подавляя секрецию панкреатических ферментов, вызывает стеаторею и, таким образом, возможно, и диарею. При тяжелой диарее необхо-

димо дополнительно использовать препараты панкреатических ферментов [59].

Полностью избавить пациентов от приливов, которые у большинства обусловлены тахикининами и другими вазоактивными медиаторами, с помощью октреотида удается также не всегда, хотя при длительной терапии их частота и длительность значительно снижаются [62]. Значительно улучшая функциональные легочные пробы [59], октреотид может оказаться жизненно необходимым для терапии и профилактики возникающего в рамках карциноидного синдрома бронхоспазма. Дозы октреотида индивидуальны и варьируют от 50 мг 1 раз в день до 200 мг 3 раза в день.

Гастронома

Для лечения возникающих при синдроме Золлингера — Эллисона рецидивирующих язв и диареи эффективны сильные подавляющие кислотопродукцию препараты, такие, как блокаторы протонной помпы (омепразол) и H_2 -гистаминовых рецепторов [39, 59]. С введением в практику омепразола отпала необходимость в применявшейся ранее гастрэктомии. Для пациентов с синдромом Золлингера — Эллисона доза омепразола должна быть подобрана таким образом, чтобы перед очередным приемом препарата базальный уровень секреции составлял для пациентов с интактным желудком не более 10 ммоль/ч, а для пациентов с частично резецированным желудком — менее 5 ммоль/ч [48]. Этого можно достичь однократным утренним приемом 40—80 мг омепразола. Реже приходится назначать препарат 2 раза в день [40]. Поскольку с помощью омепразола можно добиться полного прекращения кислотопродукции, назначение с этой же целью октреотида нецелесообразно [59].

Глюкагонома

Большинство глюкагоном остаются бессимптомными и обнаруживаются при целенаправленном обследовании больных с подозрением на синдром МЭН-1. Реже симптоматика представлена некротической мигрирующей эритемой, гипергликемией, анемией, флеботромбозами, психическими нарушениями, диареей [2, 20]. При установлении диагноза глюкагонома в большинстве случаев уже дала метастазы [2, 4]. Препаратом выбора для подавления опухолевой секреции является октреотид [15].

ВИПома

Синдром панкреатической холеры (синдром Вернера — Моррисона; WDHA-синдром: водянистая диарея, гипогликемия, ахлоргидрия) характеризуется угрожающей жизни диареей, достигающей 10 л в день со всеми связанными с ней электролитными нарушениями [2, 50]. Развитие указанной симптоматики обусловлено гиперсекрецией ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и гистидин-изолейцинового пептида ГЭПЭО или ганглионейробластомой [20]. Раньше уменьшения диареи в какой-то степени удавалось добиться карбонатом лития и индометацином [8]. Значительно более эффективным средством оказался

октреотид, который тормозит как опухолевую секрецию, так и непосредственно интестинальную секрецию воды и электролитов [50]. Доза октреотида колеблется от 50 мг 1 раз в день до 200 мг 3 раза в день.

Анализируя приведенные данные литературы, можно сделать следующее заключение.

Топическая диагностика ГЭПЭО требует индивидуального и комплексного подхода. Для этого можно использовать УЗИ (стандартное, эндоскопическое, интраоперационное), доплерографию (обычная, эндоскопическая), томографию (компьютерная, магнитно-резонансная), эндоваскулярные методы (ангиография, исследование проб портальной венозной крови). Современным и перспективным методом является скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Солитарные ГЭПЭО требуют хирургического удаления. Последнее возможно и в случаях медленно растущих солитарных метастазов.

Антипролиферативная терапия не должна применяться при метастатических ГЭПЭО в любой ситуации. Такое лечение показано тогда, когда точно доказано прогрессирование опухолевого процесса на протяжении 3–6 нед с момента установления диагноза. Очень медленно растущие опухоли, а также опухоли, прекратившие на длительное время свой рост, в антипролиферативной терапии не нуждаются. В случае прогрессирования роста метастатических ГЭПЭО рекомендуется следующая схема: 1-й этап — октреотид; 2-й этап — октреотид в сочетании с α -ИФ; 3-й этап — химиотерапия.

Октреотид остается препаратом выбора в симптоматическом лечении карциноидного синдрома, синдрома глюкагономы и синдрома Вернера — Моррисона. Терапия октреотидом и диазоксидом оказывается неэффективной у половины больных инсулиномой. Кислотопродукция у больных гастриномой наиболее значимо подавляется блокатором протонной помпы омепразолом.

ЛИТЕРАТУРА

- Антонов А. В., Колесникова Е. К., Пецко А. Р. // Пробл. эндокринол. — 1982. — № 6. — С. 47–51.
- Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ. — М., 1981.
- Калинин А. П., Радбиль О. С., Нурманбетов Д. Н. // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 2. — С. 40–46.
- Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
- Меньшиков В. В., Бассалык Л. С., Шапиро Г. А. Карциноидный синдром. — М., 1972.
- Радбиль О. С., Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы и множественные эндокринные аденоматозы. — М., 1986.
- Allison D. J., Jordan H., Henessy O. // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 595–599.
- Arnold R. // Eur. J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 20, Suppl. 1. — P. 82–90.
- Arnold R., Benning R., Neuhaus C. et al. // Metabolism. — 1992. — Vol. 41, N 9. — Suppl. 2. — P. 116–118.
- Arnold R., Neuhaus C., Benning R. et al. // World J. Surg. — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 511–519.
- Arnold R. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1994. — Bd 83, N 29–30. — S. 828–832.
- Balkwill F. R. // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 1060–1063.
- Berney C., Clavien P. A., Rohner A. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1993. — Bd 123, N 45. — S. 2123–2137.
- Berney C., Kurt A. M., Kapanci Y. // Ibid. — 1994. — Bd 124, N 5. — S. 179–185.
- Boden G., Ryan I. G., Eisenschmid B. L. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1686–1689.
- Carasco C. H., Charnsangavej Ch., Ajani J. et al. // Amer. J. Radiol. — 1986. — Vol. 147. — P. 149–154.
- Chan F. L., Lam K. S. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1993. — Vol. 22, N 5. — P. 707–713.
- Clements D., Elias E. // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 874–875.
- Creutzfeld W., Arnold R., Creutzfeldt C. et al. // Diabetologia. — 1973. — Vol. 9. — P. 217–231.
- Creutzfeld W., Arnold R. // Bocus Gastroenterol. — 1985. — Vol. 6. — P. 4122–4114.
- Creutzfeld W., Bartsch H. H., Jacobaschke F. et al. // Acta oncol. — 1991. — Vol. 30. — P. 529–535.
- Delkore R., Friesen S. R. // J. Amer. Coll. Surg. — 1994. — Vol. 178, N 2. — P. 187–211.
- DiDio F., Morel P., Rohner A. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1994. — Bd 124, N 27–29. — S. 1248–1252.
- Eissele R., Gokee R., Weichardt V. // Cell. Tissue Res. — 1994. — Vol. 276, N 3. — P. 571–579.
- Eugstom P. F., Lavin P. T., Folsch E. et al. // J. clin. Oncol. — 1984. — Vol. 2. — P. 1255–1259.
- Evers B. M., Parekh D., Townsend C. M. et al. // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 213. — P. 190–198.
- Fraker D. L., Norton J. A. // Semin. Surg. Oncol. — 1993. — Vol. 9, N 5. — P. 437–442.
- Gordon P. // Ann. intern. Med. — 1989. — Vol. 110. — P. 35–50.
- Griffiths D. R., Williams G. T., Williams S. D. // Brit. med. J. — 1983. — Vol. 287. — P. 1341–1343.
- Grossmann M., Trautmann M. E., Poertl S. // Eur. J. clin. Invest. — 1994. — Vol. 24, N 2. — P. 131–136.
- Isaji S., Kato K., Tanigawa K. // Rinsho Byori. — 1994. — Vol. 42, N 2. — P. 150–159.
- Joensuu H., Katka K., Kujari H. // Acta endocr. — 1992. — Vol. 126. — P. 184–185.
- Joseph K., Stapp J., Reineke J. et al. // Nuklearmedizin. — 1993. — Bd 32, N 6. — S. 299–305.
- Joseph K., Stapp J., Reineke J. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1992. — Bd 117. — S. 1025–1028.
- Joseph K., Stapp J., Skamel H.-J. // Dtsch. Arztl. — 1994. — N 19. — S. 1011–1116.
- Kraenzlin M. E., Ching J. C., Wood S. M. et al. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1501–1504.
- Kubota A., Yamada Y., Kagimoto S. et al. // J. clin. Invest. — 1994. — Vol. 93, N 3. — P. 1321–1325.
- Lamberts S. W. J., Koper J. W., Renby J. C. // Eur. J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 17. — P. 281–287.
- Liebow C., Reilly C., Serrano M. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 2003–2006.
- McArthur K. E., Collen M. J., Maton P. N. et al. // Gastroenterology. — 1985. — Vol. 88. — P. 939–944.
- Moertl C. G., Hanley J. A., Jonson L. A. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 1189–1194.
- Moertl C. G., Lefkopulo M., Lipsitz S. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 326. — P. 519–523.
- Mouroux D., Amino R., Brsdone H. et al. // Presse méd. — 1984. — Vol. 13, N 32. — P. 1963.
- Nord R., Frank M., Kajdan U. et al. // Z. Gastroenterol. — 1994. — Bd 32, N 4. — S. 193–197.
- Oberg K., Norheim I., Lind E. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 11. — P. 1297–1304.
- Osei K. W., ODorisio T. M. // Ann. intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 223–225.
- Perkins P. L., Meleod M. K., Jin L. et al. // Diagn. Mol. Pathol. — 1992. — Vol. 1, N 3. — P. 155–154.
- Raufman J. P., Collis S. M., Paudol S. J. et al. // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 84. — P. 108–113.
- Reichlin S. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 1556–1563.
- Rood R. P., DeLelilis R. A., Gayal Y., Donowitz M. // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 813–818.
- Rothmund M., Stinner B., Arnold R. // Eur. J. surg. Oncol. — 1991. — Vol. 17. — P. 191–199.
- Sagman U., Sheldon F. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1986. — Vol. 64, Suppl. — P. 60.
- Saltz L., Kemeny N., Schwartz G. et al. // Cancer. — 1994. — Vol. 74, N 3. — P. 958–961.
- vonSchrenk T., Howard J. M., Doopman J. H. L. et al. // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 1326–1334.
- Shepherd J. J., Senator G. B. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 574.
- Smith D. B., Scarffe J. H., Wagstaff J. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1987. — Vol. 7. — P. 1265–1268.
- Tomiyama T., Ueno N., Fakuda M. // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 91, N 3. — P. 303–310.

58. Trautmann M. E., Neuhaus C., Arnold R. // Z. ärztl. Fortbild. — 1992. — Bd 86, N 13. — S. 649—657.
59. Trautmann M. E., Koop H., Arnold R. // Internist. — 1993. — Bd 34, N 1. — S. 43—50.
60. Baras M. J., Boix J., Armengol J. R. // Rev. esp. Enferm. Apos. dig. — 1994. — Vol. 85, N 5. — P. 354—358.
61. Vassilopoulou-Sellin R., Ajani J. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 53—54.

62. Vinik A., Moattari A. R. // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34, Suppl. — P. 145—275.
63. Weinle R. J., Kisker O., Joseph K. et al. // Chirurg. — 1994. — Bd 65, N 10. — S. 849—855.
64. Weidemann B., Rath U., Radsch R. et al. // Klin. Wochenschr. — 1988. — Bd 66. — S. 75—77.

Поступила 18.10.95

◆ РЕЦЕНЗИИ

© В. Н. АНИСИМОВ, 1996

УДК 612.826.33.018(049.32)

J. Arendt. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. — London: Chapman & Hall, 1995. — 331 p.

Несмотря на бурный прогресс эндокринологии в последнюю четверть XX века, следует заметить, что ни одна другая железа внутренней секреции в той мере, как эпифиз, не удостоена чести быть "титальной" в научном обществе или научном журнале. Действительно, уже многие годы активно работает Европейское общество по изучению эпифиза, основан "Мелатониновый клуб", издаются "Journal of Pineal Research", "Advances in Pineal Research", "European Pineal Society News", в последнее десятилетие ежегодно проходят международные конференции и симпозиумы, посвященные эпифизу и мелатонину. Бурное развитие хронобиологии привело к установлению ведущей роли эпифиза и его основного гормона мелатонина в реализации циркадианных, сезонных и годовых ритмов многих функциональных систем организма. Рецензируемая монография, написанная известной английской исследовательницей эпифиза Джозефиной Арентдт, является уникальным изданием, в котором одним автором систематизирован и критически проанализирован накопленный к настоящему времени огромный фактический материал по физиологическим эффектам и механизмам действия мелатонина.

Книга состоит из 9 глав, неравных как по объему, так и по кругу и значимости рассматриваемых в них вопросов. В очень краткой 1-й главе конспективно приведена история изучения эпифиза и открытия мелатонина и его функций в организме. К сожалению, в ней не нашлось места для упоминания о таких важных событиях, как первое описание морфологической картины гипопункции эпифиза (Б. П. Кучеренко, 1941 г.), пионерское исследование А. М. Хелинского, который в 1953 г. впервые пришел к выводу о возрастной инволюции эпифиза.

2-я глава содержит современные данные об анатомическом строении эпифиза у животных разных видов и человека, особенностях его иннервации и кровоснабжения. Глава хорошо иллюстрирована удачно подобранными фотографиями, схемами и рисунками, дающими также представление о микроскопическом и электронно-микроскопическом строении пинеалцитов. Автор лишь вскользь упоминает о том, что, несмотря на то что пинеалоцит является секреторной клеткой, обнаружить в ней секреторные гранулы удастся редко. Вместе с тем этот вопрос является одним из "темных пятен" в изучении эпифиза.

Подробному освещению самых современных сведений о биохимии эпифиза посвящена 3-я глава. В ней приведены данные как о биосинтезе и метаболизме мелатонина, так и об отчетливой зависимости этих процессов от времени суток и модуляции световым режимом. Весьма ценны приведенные автором сведения о фармакокинетике мелатонина в организме человека и животных. Нескольким разочаровывает своей краткостью и неполнотой раздел, посвященный пептидам эпифиза, поскольку с эпифизарными пептидами сегодня связывают не только внутриэпифизарную регуляцию синтеза и секреции мелатонина, но и такие важные свойства эпифиза, как противоопухолевый и герпротекторный эффекты. Завершает главу описание симпатических и норадренергических механизмов регуляции синтеза и секреции мелатонина.

Ключевое место в монографии занимает 4-я глава, обобщающая данные по изучению влияния света и темноты на биосинтез мелатонина. Подкрепляя тщательный анализ имеющихся материалов результатами собственных исследований, автор убеждает читателя в том, что ночная секреция мелатонина как у млекопитающих, ведущих дневной или ночной образ жизни, так и у простейших организмов является эволюционно весьма консервативным феноменом. Различиями в длине

светового дня обусловлены известные сезонные различия в уровне синтеза и секреции мелатонина у животных разных видов и человека. Автор приводит сведения о зависимости функции эпифиза от интенсивности и спектра видимого света, а также о способности электромагнитных полей подавлять продукцию мелатонина. В главе обсуждаются особенности функции эпифиза у слепых людей и роль социальных сигналов (времени утреннего подъема, приема пищи, уличного шума и т. д.) в регуляции суточного ритма синтеза и секреции мелатонина.

5-я глава посвящена сезонным изменениям физиологической функции эпифиза у животных разных видов, различающихся, в частности, по сезону размножения, и у животных со спонтанной овуляцией. Обсуждаются возможности применения мелатонина у сельскохозяйственных животных для регуляции репродуктивной функции.

Роль эпифиза и мелатонина в регуляции циркадианных ритмов в организме освещается в 6-й главе. Большой интерес представляет раздел этой главы, посвященный значению эпифиза в процессе старения. В частности, приводятся малоизвестные данные об уменьшении продолжительности жизни, развитии гипертонии и диабетоподобного состояния у эпифизэктомированных крыс, а также сведения о предрасположенности таких животных к развитию билиарного цирроза и рака. К сожалению, эти сведения не подкреплены ссылками на оригинальные работы. Также без ссылки на авторов упоминается о том, что постоянное освещение приводит к сокращению продолжительности жизни у плодовых мушек. Дж. Арентдт довольно скептически относится к данным о том, что мелатонин может увеличивать продолжительность жизни мышей, и в целом к идее, что мелатонин является естественным герпротектором. К сожалению, автор при этом рассматривает лишь результаты работ, написанных сравнительно давно, не упоминая о недавних наблюдениях (1993—1995 гг.), которые более определенно свидетельствуют о герпротекторных свойствах мелатонина. Не нашли отражения в главе и данные о способности пептидных препаратов эпифиза, в частности эпипаламина, стимулирующего синтез и секрецию мелатонина, увеличивать продолжительность жизни животных.

Большой интерес вызывает 7-я глава, в которой суммированы современные сведения о роли эпифиза в физиологии и патологии человека, в частности о ритмах биосинтеза мелатонина у людей с обычным режимом смены дня и ночи и у лиц, профессионально вынужденных часто изменять его (например, при работе в ночную смену, при широтных перелетах и т. д.). Читатель найдет в этой главе сводку данных о становлении ритма секреции мелатонина при половом созревании и снижении его при старении и нарушениях менструального цикла, о роли мелатонина в функции иммунной системы человека. Более чем скудно представлены сведения о функции эпифиза при развитии как новообразований самой железы, так и опухолей других локализаций. При этом автор замечает, что имеющиеся по этому вопросу данные сложно интерпретировать. С этим трудно согласиться, поскольку имеется обширная литература по проблеме, ссылки на которую в книге, к сожалению, отсутствуют.

В 8-й главе обсуждаются возможности терапевтического применения мелатонина при нарушениях циркадианного ритма (при ночной работе, перелетах через океан, слепоте, в старческом возрасте), бессоннице, нарушениях репродуктивной функции, в онкологии и при некоторых других процессах. Подчеркиваются нетоксичность мелатонина и отсутствие серьезных побочных эффектов и противопоказаний. Вместе с тем отмечено, что до настоящего времени мелатонин не получил разрешения как лекарственный препарат, по крайней мере в Великобритании (в настоящее время ряд фирм США и Швеции предлагают мелатонин как "натуральный продукт" при широком круге показаний. — В. А.).